

Г. Т. Маслова
А. В. Сигоров

БИОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ

ОРГАНОГЕНЕЗ
И МЕХАНИЗМЫ
ОНТОГЕНЕЗА

КУРС ЛЕКЦИЙ

МИНСК
БГУ
2012

УДК 591.3.084(075.8)
ББК 28.63я73
М31

Рекомендовано ученым советом
биологического факультета
7 сентября 2011 г., протокол № 1

Р е ц е н з е н т ы :
доктор биологических наук, профессор *Л. И. Арчакова*;
кандидат биологических наук, доцент *С. В. Глушен*

Маслова, Г. Т.
М31 Биология развития: органогенез и механизмы онтогенеза : курс лекций / Г. Т. Маслова, А. В. Сидоров. — Минск : БГУ, 2012. — 104 с.
ISBN 978-985-518-791-3.

Изложены современные представления о формообразовательных процессах (органогенезе) в ходе эмбрионального развития позвоночных. Подробно рассмотрены вопросы развития производных зародышевых листков. Особое внимание уделено молекулярно-клеточным механизмам онтогенеза.

УДК 591.3.084(075.8)
ББК 28.63я73

ISBN 978-985-518-791-3

© Маслова Г. Т.,
Сидоров А. В., 2012
© БГУ, 2012

ПРЕДИСЛОВИЕ

Органогенез завершает этап эмбрионального развития, формирования органов и их систем. Ряд органогенезов представляет собой локальные процессы, определяющие построение отдельных органов и не касающиеся морфологических изменений в других участках зародыша. Как предмет частной эмбриологии органогенез наиболее значим с медицинской точки зрения, поскольку позволяет оценить состояние эмбриона и степень развития его физиологических систем. Практическая направленность медицинской эмбриологии — важная составляющая биологии развития. Свидетельством этого является решение Нобелевского комитета о присуждении премии по физиологии или медицине 2010 г. Роберту Эдвардсу (Robert G. Edwards) за развитие технологии оплодотворения *in vitro* (экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО).

Изучение **механизмов эмбриогенеза**, прежде всего молекулярно-генетических, позволяет объяснить закономерную смену новых форм и структур в онтогенезе. При этом основное внимание исследователей сосредоточено на вопросах, затрагивающих ход автономной и зависимой детерминации, способов управления дифференциальной активностью генов в период развития многоклеточных.

Настоящее издание представляет собой курс лекций, читаемых в рамках дисциплины «Биология индивидуального развития» на биологическом факультете Белорусского государственного университета. Основу изложенной информации составляет материал классических руководств по эмбриологии, список которых приводится в конце работы.

В пособии рассмотрены вопросы развития производных зародышевых листков (экто-, эндо- и мезодермы) у позвоночных животных. Особое внимание уделено ходу клеточной дифференцировки и индукционным взаимодействиям в процессах морфогенеза.

Авторы выражают искреннюю благодарность коллективу кафедры физиологии человека и животных биологического факультета БГУ, рецензентам за высказанные советы и замечания по содержанию рукописи, сотрудникам управления редакционно-издательской работы БГУ за помощь при подготовке рукописи к печати.

ВВЕДЕНИЕ

Онтогенез, или индивидуальное развитие особи, разделяют на 3 фазы:

- прогенез — возникновение и развитие половых клеток у родительских особей;
- эмбриональный период — время от момента оплодотворения до формирования организма и выхода зародыша из яйцевых оболочек;
- постэмбриональный период — время от рождения до смерти индивидуума.

К постэмбриональным процессам относятся рост, метаморфоз, бесполое размножение и регенерация. Другими словами, даже взрослый организм развивается, так как клетки и ткани непрерывно обновляются.

Периодизация эмбрионального развития человека

У человека в эмбриональной фазе онтогенеза выделяют три периода: *начальный* (1-я неделя развития), *зародышевый* (со 2-й по 8-ю неделю развития) и *плодный* (начиная с 9-й недели и до момента рождения).

Эмбриологическая периодизация включает следующие этапы в развитии организма: оплодотворение, образование зиготы, дробление, образование бластулы, гастрюляция, образование зародышевых листков, образование тканей и органов.

На начальный период развития приходятся процессы, приводящие к образованию бластоцисты и имплантации ее в стенку матки. Так, дробление начинается уже спустя сутки (24–30 ч) после проникновения сперматозоида в женскую половую клетку. К началу третьих суток после оплодотворения зародыш достигает стадии морулы (12–16 blastomeres), а на 4-е сутки выходит в полость матки, где некоторое время находится в свободном состоянии (5–6-е сутки). Имплантация происходит в течение 7–8-х суток эмбриогенеза.

В ходе зародышевого периода наблюдается закладка всех систем будущего организма. На начальном этапе развития (2–3-я неделя) про-

исходит гастрюляция. При этом в течение 2-й недели осуществляется ее первый этап, связанный с разделением эмбриобласта на два слоя (*эпи-* и *гипобласт*), формированием амниона, желточного мешка и хориона. На 3-ю неделю после оплодотворения приходится вторая фаза гастрюляции, приводящая к появлению зародышевых листков (экто-, энто- и мезодерма). К этому же времени заканчивается образование всех внезародышевых органов. В предплодный период (4–8-я неделя эмбриогенеза) происходит формирование органов и тканей (подробнее см. главу 1), т. е. *органо-* и *гистогенез*. Его начальным этапом является нейруляция, приводящая к закладке нервной системы (с середины 3-й по середину 4-й недели эмбриогенеза).

|| В развитии эмбриона человека обнаруживается выраженный кранио-каудальный градиент. Так, задние отделы зародышевого диска претерпевают гастрюляцию, в то время как на его переднем конце отчетливо прослеживаются процессы органогенеза.

К началу плодного периода главные системы организма уже заложены и начинают функционировать, однако имеют место рост и дифференцировка органов, продолжающаяся и после рождения.

Основные понятия и термины

В клинической практике беременность человека общей продолжительностью в 40 недель принято разделять на 3 триместра длительностью около 3 месяцев каждый (12, 14 и 14 недель).

Гестационный возраст эмбриона и/или плода отсчитывается от момента оплодотворения. Однако на практике определение точного срока наступления беременности может быть затруднено, так как овуляция в норме может произойти в период с 10-го по 18-й день менструального цикла, который тоже весьма вариабелен. Как правило, ее наступление сопровождается повышением базальной температуры тела (приблизительно на 0,5 °С). Вдобавок женская половая клетка сохраняет фертильность в течение 24 часов. В практических целях для хронологии беременности используют *акушерский возраст*, отсчитываемый от первого дня последней менструации.

|| Несложно подсчитать, что разность между гестационным и акушерским возрастом составляет около 2 недель.

Поскольку знание точного возраста эмбриона значимо для правильного ведения беременности и родов, в клинике для его определения используют ультразвуковые методы исследования. Они основаны на со-

ответствии некоторых фенотипических характеристик эмбриона и/или плода (венечно-крестцовая и венечно-пяточная длина, бипариетальный размер, окружность головы, длина бедра или стопы) и его возраста.

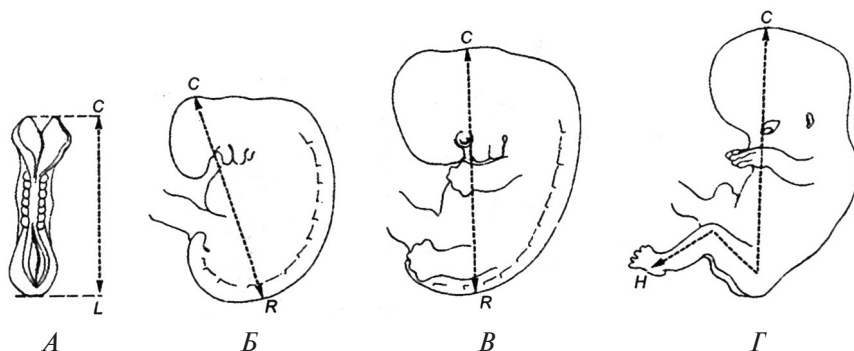


Рис. 1. Определение размеров эмбриона при ультразвуковом исследовании (по Студеникиной и Слукe, 2009):

А — максимальная длина; Б, В — венечно-крестцовая; Г — венечно-пяточная длина

При описании формообразовательных движений у зародыша используется ряд устоявшихся терминов:

- **гистогенез** — процесс возникновения специализированных скоплений клеток (тканей) из малодифференцированного клеточного материала эмбриональных зачатков;
- **нотогенез** — процесс образования из зародышевых листков осевого комплекса зачатков органов;
- **органогенез** — процесс формирования органов и их систем.

Несмотря на то что ткани образуют органы, процессы гистогенеза, как правило, следуют за формированием зачатка органа. Однако тканевая детерминация наступает раньше органной.

Элементарными компонентами гистогенеза являются: клеточные размножение и рост, клеточные перемещения, дифференцировка клеток, межклеточные и межтканевые взаимодействия, гибель клеток.

Органогенез представлен формообразующими процессами. К элементарным процессам относятся: размножение клеток, взаимное латеральное механическое давление, растяжение, сокращение, формирование изгибов клеточного пласта. К сложным процессам относятся: формирование складок (жаберные дуги), выделение участков поляризованного столбчатого эпителия (плакоды), образование последовательных вздутий и перетяжек (пузыри головного мозга), отделение карманов (перикардальная, плевральная и перитонеальная полости), метамеризация мезодермы, формирование фолликулов, канальцев и т. д.

ОРГАНОГЕНЕЗ. КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ И НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ

Ранее было отмечено, что органогенез происходит параллельно с гистогенезом. Фактически гисто- и органогенез начинаются еще в периоде гастрюляции, т. е. на 2–3-й неделе развития (рис. 2). Именно в этот период формируется комплекс зачатков осевых органов, обособляются покровная эктодерма и нейроэктодерма, образуется нервная трубка и мозговые пузыри.

Краткая характеристика органогенеза человека

Наиболее интенсивно процессы гисто- и органогенеза протекают на 4–8-й неделе развития (2-й месяц эмбриогенеза), когда происходит закладка всех основных органов и систем: пищеварительной на – 4-й неделе, органов кроветворения – на 4–5-й неделе, дыхательной системы, органов мочевыделения – на 5-й неделе, некоторых эндокринных желез – на 5–6-й неделе, мочеполовой системы – на 7–8-й неделе. В частности, на головном конце нервной трубки на 4-й неделе развития формируются 3 мозговых пузыря, к 6-й неделе передний и задний делятся каждый на два и возникает 5 пузырей, из которых развиваются соответствующие отделы головного мозга.

Сердце начинает закладываться еще в начале 3-й недели внутриутробного развития, когда длина эмбриона составляет всего лишь 1,5 мм, а функционировать начинает на 4-й неделе. В этот период активно развиваются кроветворные органы. Красный костный мозг появляется впервые на втором месяце эмбриогенеза в ключице эмбриона, а к концу этого месяца появляется и в плоских костях. В этот период появляются стволовые клетки. Тимус закладывается в начале 4-й недели внутриутробного развития и заселяется лимфоцитами на 7-й неделе. Необходимость раннего развития этого органа связана с тем, что Т-лимфоциты будут

контролировать процессы пролиферации и элиминировать возможные мутации. Лимфоузлы и селезенка закладываются на 5–7-й неделе. Гипоталамус, гипофиз, эпифиз закладываются на 4–5-й неделе. Щитовидная и парашитовидные железы — на 4-й неделе, корковое вещество надпочечников — на 5-й неделе, мозговое — на 6–7-й неделе.

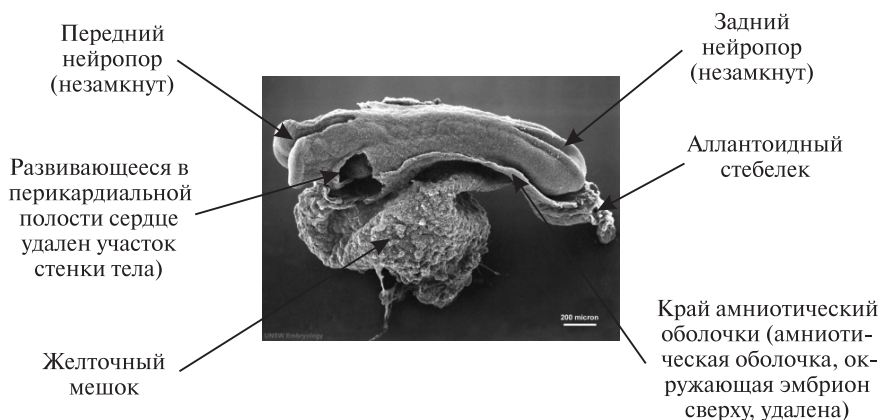


Рис. 2. Эмбрион человека (4-я неделя развития, 22–23 дня)
Фото со сканирующего электронного микроскопа, вид с дорсолатеральной стороны (по Hill, 2011)

На 3–4-й неделе у переднего и заднего конца зародыша формируется ротовая и анальная бухты, которые прорываются и связываются с кишечной трубкой на 4–5-й неделе. На 7–8-й неделе начинают формироваться молочные зубы. Кишечник сильно вырастает в длину и, не уместаясь более в брюшной полости, с 4-й недели развития начинает петлеобразно изгибаться. В виде тонких выростов появляются печень и поджелудочная железа. Печень разрастается очень быстро, так как является органом кроветворения и заменяет рано редуцирующийся желточный мешок (рис. 3).

Зачаток дыхательной системы появляется к концу 4-й недели в виде выроста глоточной части кишечной трубки. На 5-й неделе этот вырост разделяется на две бронхиальные почки. В течение эмбрионального периода закладываются последовательно три генерации почки, причем первые две уже в конце первого месяца, а окончательная — на 2-м месяце. У 4-недельного зародыша формируются закладки гонад, а половая дифференцировка начинается с 7–8-й недели эмбриогенеза.

На 5-й неделе появляются основные разделы конечностей, на 8-й неделе видны характерные различия в строении кисти и стопы. К концу 4-й — началу 5-й недели зародыш имеет длину 3,5 мм,



Рис. 3. Внешний вид эмбриона человека (5-я неделя развития, 31–35 дней)
(по Hill, 2011)

содержит 35 сомитов, его тело изогнуто в вентральном направлении, особенно в области головы и хвоста. Обозначен резкий шейный изгиб. Хорошо видны зачатки рук в виде плавников, зачатки ног только начинают развиваться, имеется хвост (см. рис. 3).

К 8-й неделе зародыш приобретает человеческий облик. Редуцируется хвост, формируются черты лица. Сформированы все отделы. Длина около 40 мм, масса 5 г. Голова становится круглой, глаза смещаются вперед и сближаются. Хорошо развиты пальцы (рис. 4).

Органы успевают сформироваться только в общих чертах. В последующие семь месяцев организм будет развиваться и совершенствоваться. С 3-го месяца и до рождения он называется *плодом*. Тело растет, развиваются внутренние органы, особенно печень. С 5-й по 20-ю неделю она является основным органом кроветворения. На 3-м месяце внутриутробной жизни начинают функционировать мышцы, плод делает первые движения: он двигает руками, ногами, поворачивает головку, открывает рот. Но эти движения настолько слабы, что мать их не ощущает.

С 9-й по 12-ю недели плод обретает пол — формируются наружные половые органы. В конце 3-го месяца с помощью ультразвукового исследования можно определить пол ребенка.

На 4-м месяце внутриутробной жизни плод быстро растет. Это связано с развитием скелета и органов брюшной полости. Начинают функционировать почки. В течение 4-го месяца происходит формирование самого сложного органа — коры головного мозга, растет число нервных клеток, появляются борозды и извилины. К нервной регуляции присоединяется эндокринная. К 16-й неделе начинает функционировать гипофиз и устанавливается его связь с гипоталамусом.

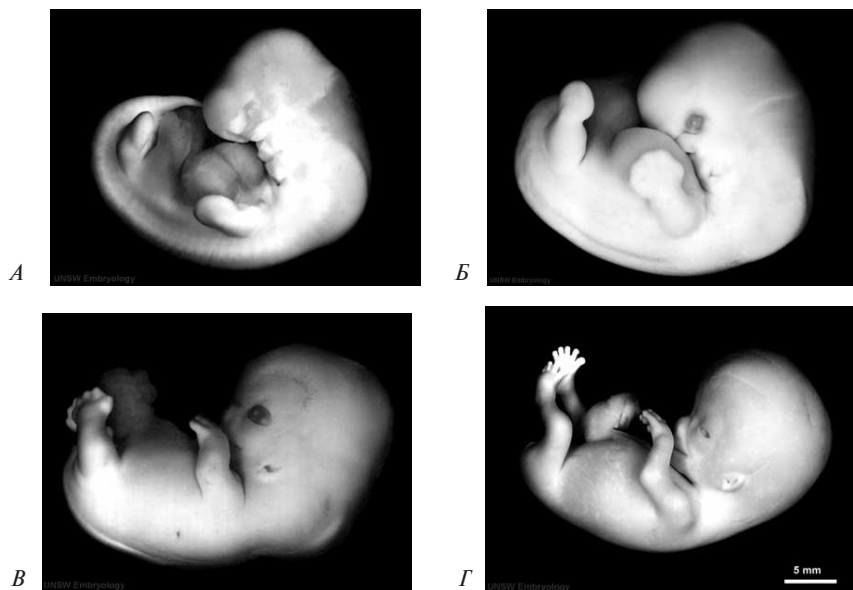


Рис. 4. Внешний вид эмбриона человека (по Hill, 2011):
А — 6-я неделя развития, 37–42-й день (длина тела 8–11 мм); *Б* — 7-я неделя развития, 44–48-й день (длина тела 13–17 мм); *В* — 8-я неделя развития, 51–53-й день (длина тела 18–22 мм); *Г* — 9-я неделя развития, 56–60-й день (длина тела 27–31 мм)

В начале 5-го месяца мать впервые начинает ощущать движения плода. Продолжает развиваться центральная нервная система, усложняется головной мозг. Функционируют почти все эндокринные железы. К работе кроветворных органов подключается селезенка. К концу 5-го месяца длина плода достигает 20–25 см, масса 250–300 г.

К 6-му месяцу хорошо сформированы все отделы пищеварительной системы плода, печень приступает к синтезу и депонированию гликогена. Кроветворная функция переходит к красному костному мозгу.

В семь месяцев плод уже способен к самостоятельной жизни, но он еще очень мал — 35 см длиной и массой 1300 г.

В течение 8-го и 9-го месяцев он растет, увеличивается масса, тело принимает окончательный вид. Развиваются большие полушария головного мозга. Сформированы все органы, присущие человеку.

Критические периоды развития

В конце XIX века появилось представление о наличии в онтогенетическом развитии периодов наибольшей чувствительности к повреждающему действию разнообразных факторов. Эти периоды получили название *критических*, а повреждающие факторы — *тератогенных*.

Предполагается, что наиболее чувствительными к самым разнообразным воздействиям являются периоды развития, характеризующиеся активным клеточным делением или интенсивно идущими процессами дифференциации. Большой вклад в разработку этой проблемы внес П. Г. Светлов (1892–1974). Он считал, что критические периоды совпадают с моментом детерминации, который определяет конец одной и начало другой цепи процессов дифференциации.

П. Г. Светлов выделил два критических периода в развитии плацентарных млекопитающих. *Первый* из них совпадает с процессом имплантации зародыша, *второй* с формированием плаценты.

Имплантация приходится на конец 1-й — начало 2-й недели. Второй критический период — с 3-й по 6-ю неделю. По другим источникам он включает в себя также 7-ю и 8-ю недели. В это время идут процессы нейруляции и начальные этапы органогенеза. Повреждающее действие во время имплантации приводит к ее нарушению, ранней смерти зародыша и его абортации. Около 50–70 % оплодотворенных яйцеклеток не развиваются в период имплантации. Это происходит не только от действия патогенных факторов в момент начавшегося развития, но и в результате грубых наследственных аномалий.

Гибель эмбрионов в различные периоды онтогенеза неравномерна среди зародышей мужского и женского пола: чем ближе к началу беременности, тем больше среди погибших зародышей мужского пола. Это связано с тем, что в эмбриогенезе возникает больше зародышей мужского пола, чем женского. Соотношение зародышей мужского и женского пола в 1-й месяц беременности составляет 600:100, на 5-м месяце 140:100.

|| В среднем на 1000 беременностей погибает 300 плодов, из них в 1-й лунный месяц — 112, во 2-й — 72, в 3-й — 43, в последующие месяцы — единичные случаи, т. е. на первые два месяца приходится около двух третей всех случаев гибели эмбрионов.

У каждого органа есть критический период, во время которого его развитие может быть нарушено. Чувствительность различных органов к повреждающим воздействиям зависит от стадии эмбриогенеза. Действие тератогенных факторов во время эмбрионального (с 3-й по 8-ю неделю) периода может привести к врожденным уродствам. Чем раньше возникает

повреждение, тем грубее бывают пороки развития. При действии тератогенных факторов в фетальном периоде возникают малые морфологические изменения, задержка роста и дифференцировки, недостаточность питания плода и другие функциональные нарушения.

Нарушения развития и их классификация

Факторы, оказывающие повреждающее действие, не всегда представляют собой чужеродные для организма вещества или воздействия. Это могут быть и закономерные действия среды, обеспечивающие обычно нормальное развитие, но в других концентрациях, с другой силой, в другое время. К ним относятся: концентрация кислорода, характер питания, температура, эмбриональные индукторы, давление, механические силы (растяжение и сжатие), электрический ток, фоновое излучение.

Врожденными пороками развития называют такие структурные нарушения, которые возникают до рождения (в пренатальном онтогенезе), выявляются сразу или через некоторое время после рождения и вызывают нарушение функции органа. Последнее отличает врожденные пороки развития от *аномалий*, при которых нарушение функции обычно не наблюдается. Врожденные пороки развития являются причиной приблизительно 20 % смертей в неонатальном периоде.

В зависимости от причины все врожденные пороки развития делят на наследственные, экзогенные средовые и мультифакториальные.

Наследственные пороки вызваны изменением генов или хромосом в гаметах родителей. В результате зигота с самого возникновения несет генную, хромосомную или геномную мутацию.

Экзогенные пороки возникают под влиянием тератогенных факторов. К последним относятся лекарственные препараты, пищевые добавки, вирусы, промышленные яды, алкоголь, табачный дым, т. е. факторы внешней среды, которые, действуя во время эмбриогенеза, нарушают развитие тканей и органов. Впервые на них было указано Ц. Стоккартом (начало XX века), показавшим тератогенное действие алкоголя, а также Н. Греггом (1941), открывшим тератогенное влияние вируса краснухи.

Поскольку средовые экзогенные факторы в конечном итоге оказывают влияние на биохимические субклеточные и клеточные процессы, механизмы возникновения врожденных пороков развития при их действиях такие же, как и при генетических *аномалиях*. В результате фенотипическое проявление экзогенных и генетических пороков бывает весьма сходным, что обозначается термином *фенокопия*.

Мультифакториальные пороки развиваются под влиянием как экзогенных, так и генетических факторов. Чаще всего экзогенные факторы

нарушают наследственный аппарат в клетках развивающегося организма, а это приводит по цепочке ген — фермент — признак к фенотипам.

В зависимости от стадии, на которой проявляются генетические или экзогенные воздействия, все нарушения, происходящие в пренатальном онтогенезе, подразделяют на *гамеопатии*, *бластопатии*, *эмбриопатии* и *фенопатии*.

Как правило, при нарушениях на стадиях зиготы или бластулы зародыш погибает. Эмбриопатии (период с 15 суток до 8 недель) составляют основу врожденных пороков. Фенопатии (нарушения после 10 недель эмбрионального развития) представляют такие патологические состояния, для которых характерны не грубые морфологические нарушения, а отклонения общего типа в виде снижения массы, задержки интеллектуального развития, различных функциональных нарушений.

Развитие организма представляет собой сложное, хорошо скоординированное сочетание таких процессов, как деление клеток, их миграция, взаимодействие, генная регуляция и дифференцировка. Любое воздействие, нарушающее эти процессы, может вызвать пороки развития зародыша. У большинства зародышей аномалии обнаруживаются на ранних стадиях, такие зародыши не могут имплантироваться и погибают.

В одном из экспериментов с помощью иммунологического теста, выявляющего хорионический гонадотропин, устанавливалась беременность у 112 женщин. У 67 из них (60 %) в дальнейшем не обнаружилось никаких признаков беременности.

Основные тератогены

Тератология — это наука о врожденных аномалиях развития, агенты, ответственные за их возникновение, — *тератогены*. Тератогены действуют в течение определенных критических периодов. Для любого органа наиболее критическим периодом является время его роста и образования специфических для этого органа структур. Период с 15-х по 60-е сутки беременности является критическим для многих органов.

Существует огромное разнообразие тератогенов. Упомянем лишь некоторые из них.

К одному из классов относятся агенты, вызывающие генные мутации. Ионизирующая радиация и некоторые лекарственные препараты вызывают разрыв хромосом и изменяют структуру ДНК. Поэтому беременным женщинам следует избегать лишних воздействий рентгеновских лучей, хотя данных о врожденных аномалиях, вызванных облучением в целях диагностики, у нас нет.

Врожденные уродства, такие как ахондропластическая карликовость (детерминруется аутосомным доминантным геном, вызывающим развитие укороченных конечностей при нормальном туловище) или синдром Роберта (аутосомная рецессивная болезнь, при которой у ребенка наблюдается выраженная редукция конечностей, расщепленное небо и сильное отставание в умственном развитии), являются примерами мутации по одному-единственному гену, наследуемому по законам Менделя.

Другие врожденные заболевания обусловлены наличием лишних хромосом. К числу таких заболеваний относятся, например, синдром Дауна (наличие лишней хромосомы в 21-й паре, что вызывает умственную отсталость, пороки сердца), синдром Клайнфельтера (наличие лишней X хромосомы у мужской особи, что влечет за собой недоразвитие семенников, стерильность и небольшую задержку умственного развития).

Еще один класс тератогенов представлен вирусами. Н. Грегг (N. Gregg, 1941) документально подтвердил, что у женщин, перенесших краснуху в первой трети беременности (немецкая корь, вызываемая РНК-вирусом рода *Rubivirus*), в каждом шестом случае рождались дети с катарактой, болезнями сердца и глухотой. Это были первые данные, подтверждающие, что мать не полностью защищает плод от влияния внешней среды. Эпидемия краснухи 1963–1965 гг. вызвала гибель 20 000 плодов и рождение 30 000 детей с врожденными пороками развития.

Два других вируса — цитомегаловирус и вирус простого герпеса — также являются тератогенными. Инфицирование раннего зародыша цитомегаловирусом почти всегда фатально, на более поздних стадиях оно приводит к слепоте, глухоте, церебральному параличу. Инфицирование вирусом простого герпеса в начале беременности в 3 раза повышает частоту спонтанных аборт, а после 12-й недели может привести к преждевременным родам. Поражение плода заключается в появлении типичных герпетических элементов на коже, в некоторых случаях микроцефалии, микрофтальмии, дисплазии сетчатки, умственной отсталости.

Микроорганизмы редко бывают тератогенными, но два из них могут оказать вредное воздействие на человеческий зародыш. В частности, *Toxoplasma gondii* — простейшее, переносимое кроликами и кошками, может проникнуть в зародыш через плаценту и вызвать поражение мозга и глаз у плода, а *Treponema pallidum*, возбудитель сифилиса, может вызвать гибель ранних плодов и вызвать врожденную глухоту при воздействии на плоды старшего возраста.

Другой класс тератогенов представлен некоторыми лекарственными препаратами и химическими соединениями, встречающимися в природе.

Так, на альпийских лугах Скалистых гор растет скунсовая капуста, которую поедают овцы. У ягнят, родившихся от овец, которые питались ею, наблюдалась циклопия — слияние обоих глаз в один, расположенный в центральной части головы.

В отношении никотина и кофеина нет убедительных данных о вызывании ими врожденных аномалий развития. Тем не менее у злостных курильщиц дети рождаются с меньшей (в среднем на 200 г) массой по сравнению с детьми некурящих матерей. Особенно заметное снижение массы плода у курящих матерей отмечается на последних 6–8 неделях беременности. Кроме того, курение снижает количество и подвижность спермиев, т. е. репродуктивную функцию мужчин.

|| Согласно статистическим данным, около 25 % женщин продолжают курить во время беременности.

Во многих исследованиях был продемонстрирован негативный эффект ряда веществ, содержащихся в табачном дыме (никотина, кадмия, полиароматических углеводородов), на синтез эстрогена, созревание ооцитов, васкуляризацию матки и маточных труб. Действие никотина приводит к сужению сосудов матки и снижению маточного кровотока, что вызывает недостаток кислорода и питательных веществ в крови плода. Высокий уровень карбоксигемоглобина в крови курильщиц нарушает транспортные свойства гемоглобина. В результате развивается хроническая гипоксия плода, приводящая к нарушению его роста и развития.

|| При выкуривании 20 сигарет в день более чем в 2 раза увеличивается частота преждевременных родов (обычно в связи с ускорением созревания плаценты вследствие кальцификации ее ворсин). У курящих родителей чаще рождаются дети с пороками сердца и дефектами конечностей. Курение матери может служить причиной аномалий мочевого тракта, проблем поведения, плохого физического развития.

Кофеин — активно употребляемый продукт, поскольку он входит в состав кофе, чая, безалкогольных напитков и некоторых лекарственных препаратов. Кофеин сам по себе не является тератогеном, но злоупотребление им приводит к повышению артериального давления, расстройству сна, что небезразлично для плода. Кроме того, кофеин активно связывает кальций и не позволяет этому важному элементу проникать в организм плода.

Алкоголь — один из наиболее распространенных тератогенов. Количество потребленного матерью алкоголя прямо коррелирует со степенью его вредного воздействия на плод — при употреблении 50–85 г алкоголя в сутки отмечается отставание в умственном и физическом развитии ребенка. Степень поражения во многом определяется генетической предрасположенностью. Последние исследования показали, что алкоголь модифицирует сигнальные пути, контролирующие клеточную пролиферацию и высвобождение внутриклеточных запасов кальция, регулирующего клеточный цикл. Снижение пролиферативной активности затрудняет дробление и органогенез. Особой тропностью алкоголь обладает в отношении органов нервной системы.

Алкоголь нарушает рост плода, приводит к развитию аномалий сердца, скелета. Дети, рождающиеся у матерей с хроническим алкоголизмом, имеют специфический набор аномалий — *алкогольный синдром плода*. Частота алкогольного синдрома плода составляет 1–2 на 1000 новорожденных. Даже умеренное потребление может вызвать развитие алкогольного эффекта у плода. Прием алкоголя беременными женщинами является основной причиной умственной отсталости среди населения: от 10 до 20 % установленных случаев легкой и средней степени задержки интеллектуального развития связано с воздействием алкоголя во внутриутробном периоде.

Индустриальное общество поставляет сотни новых искусственных веществ, которые ежегодно включаются во всеобщее потребление. Пестициды и органические вещества, содержащие ртуть, вызывают нарушения неврологического характера и аномалии в поведении детей, матери которых во время беременности ели пищу, содержащую эти вещества.

В 1965 г. одна из японских фирм сбросила ртуть в озеро, служившее источником рыбы для жителей деревни Минамата. Врожденные уродства — поражение головного мозга и слепота — у их детей стали известны как *болезнь Минаматы*.

В последнее время медики обнаружили новый тератоген — 13-*цис*-ретиноевую кислоту. Являясь аналогом витамина А, это соединение оказалось полезным при лечении угрей, и на его основе был создан препарат аккутан, который также подавлял миграцию клеток нервного гребня.

Несмотря на содержащееся на этикетке предупреждение, что им не должны пользоваться беременные женщины, 160 000 женщин воспользовались аккутаном в косметических целях. В результате из 59 плодов 21 родился с явными уродствами: отсутствие ушей и их дефекты, отсутствие или уменьшение челюстей, расщепленное небо, аномалии развития со стороны центральной нервной системы.

До 1961 г. было мало данных об уродствах, вызванных лекарственными препаратами. Тогда были получены данные о том, что очень слабый транквилизатор талидомид индуцирует появление в большом числе случаев ранее очень редко встречавшегося синдрома врожденных уродств. Наиболее заметной аномалией является *фекомелия* — состояние, при котором длинные кости конечностей либо отсутствуют (амелия), либо очень резко редуцированы (меромелия). В результате образуются конечности, напоминающие плавники тюленя.

Достаточно было одной таблетки, чтобы родился ребенок со всеми четырьмя деформированными конечностями. Причем в экспериментах на мышах и крысах, где определялся тератогенный эффект, дефектов развития вовсе не было обнаружено, а при использовании в качестве объекта исследования кроликов они были отличны от тех, которые наблюдались у человека.

Поиск эффективных тест-систем, позволяющих провести оценку тератогенного эффекта того или иного вещества у человека, и по сей день остается актуальной задачей в фармакологической промышленности.

Контрольные вопросы

1. Периодизация эмбрионального развития человека.
2. Характеристика производных зародышевых листков у человека.
3. Краткая характеристика органогенеза человека.
4. Пороки и аномалии развития.
5. Классификация нарушений развития.
6. Тератогены и вызываемые ими нарушения развития.

РАЗВИТИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЭКТОДЕРМЫ

В результате гаструляции у позвоночных образуется зародыш, содержащий под дорсальным участком эктодермы материал *хордомезодермы*. Взаимодействие этого материала с лежащей над ним эктодермой является одним из наиболее важных во всем развитии. Именно оно побуждает эктодерму к формированию полой нервной трубки, дающей начало головному и спинному мозгу. Действие, посредством которого хордомезодерма инициирует развитие нервной трубки из эктодермы, называется *первичной эмбриональной индукцией*, а клеточный ответ на индукцию, приводящий к трансформации плоского слоя эктодермальных клеток в полую нервную трубку, — *нейруляцией*. Зародыш, претерпевающий эти изменения, называется *нейрулой*.

Из эктодермы образуются клетки трех типов: 1) клетки нервной трубки; 2) клетки эпидермиса кожи; 3) клетки нервного гребня, мигрирующие из области, которая соединяет нервную трубку с эпидермисом.

Нейруляция у позвоночных

Процесс нейруляции, изученный на амфибиях и птицах, выявил общую закономерность изменения высоты клеток нервной пластинки и их формы. Вследствие изменения высоты нервная пластинка утолщается, а в результате согласованного апикального сужения клеток нейроэпителия превращается в желобок (рис. 5).



Рис. 5. Схема образования нервной трубки у амфибий и амниот (по Гилберту, 1993) Клетки — предшественники нервного гребня обозначены черным цветом, клетки — предшественники нервной трубки обозначены белым цветом, клетки — предшественники эпидермиса обозначены серым цветом

Удлинение эктодермы сопровождается появлением мощных пучков микротрубочек, ориентированных по длинной оси клеток. В апикальных частях столбчатых клеток нейроэпителия располагаются микрофиламенты, кооперативное сокращение которых вызывает «кисетный эффект», ведущий к изгибанию пластинки (рис. 6).

Механизмы образования нервной трубки у амфибий, рептилий, птиц и млекопитающих, по-видимому, сходны. Первым указанием на то, что данный участок эктодермы предназначен стать нервной тканью, является изменение формы клеток. Эктодермальные клетки, расположенные в центре дорсальной области, становятся удлиненными, тогда как клетки, предназначенные для образования эпидермиса, уплощаются (рис. 6).

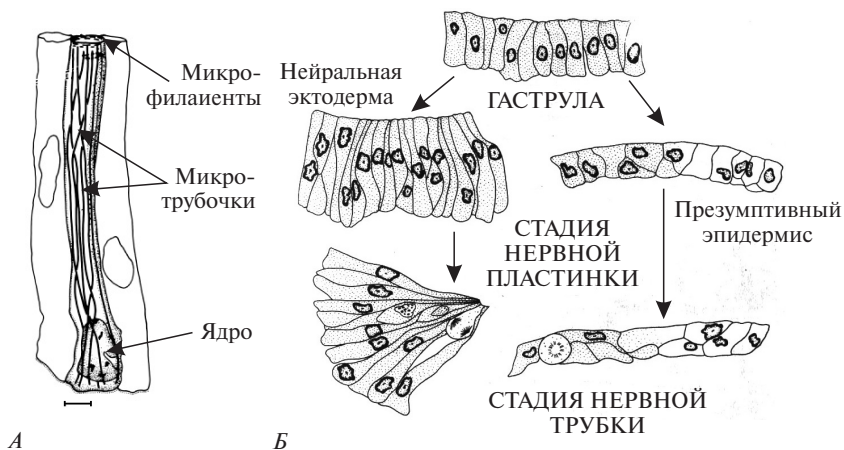


Рис. 6. Организация клеток эктодермы (по Гилберту, 1993)

А – ориентация микротрубочек и микрофиламентов в клетках нервной пластинки;
Б – изменение формы эктодермальных клеток в ходе гаструляции и нейруляции у зародыша тритона

Удлинение дорсальных эктодермальных клеток приводит к тому, что они приподнимаются над окружающей их эктодермой, образуя нервную пластинку. Она занимает не менее 50 % площади всей эктодермы. Вскоре после образования нервной пластинки ее края утолщаются и движутся вверх, образуя *нервные валики*, а в центре нервной пластинки возникает U-образный *нервный желобок*, разделяющий зародыш на будущие правую и левую половины. Нервные валики, приподнимаясь, движутся навстречу друг другу и в конечном счете сливаются по средне-спинной линии зародыша. В результате нервная пластинка превращается в лежащую под эктодермальным эпителием *нервную трубку*. Клетки в области, соединяющей этот эпителий с нервной трубкой, являются клетками *нервного*

гребня. Позднее эти клетки мигрируют по всему зародышу, давая начало многочисленным клеточным популяциям (см. ниже).

Формирование нервной трубки происходит не одновременно во всей эктодерме. Оно выражено у птиц и млекопитающих, зародыш которых удлиняется по продольной оси до начала нейруляции. Если в головной области нейруляция продвинулась уже далеко, то в хвостовом отделе все еще продолжается гастрюляция (рис. 7).

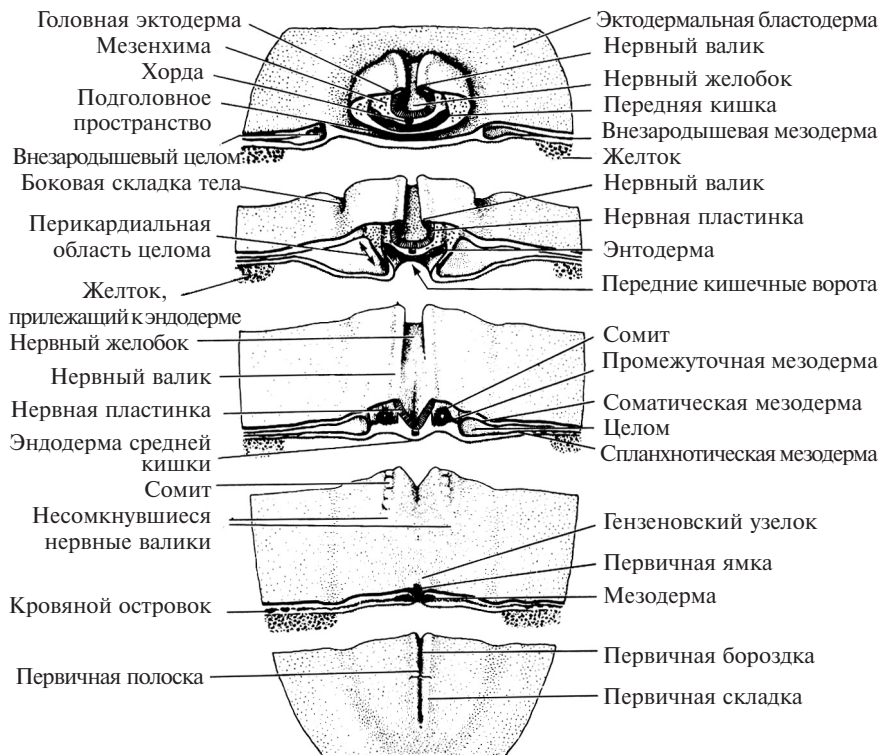


Рис. 7. Нейруляция у зародыша курицы, 24 ч инкубации (по Гилберту, 1993).

У млекопитающих самый задний участок нервной трубки формируется путем образования в нем полости (кавитационный путь). Таким же образом, т. е. в виде плотного тяжа, погружающегося затем в глубь зародыша и формирующего внутри полость, происходит закладка нервной трубки у костистых рыб и костных ганоидов.

Регионализация нервной трубки является также результатом изменений ее формы. В головном конце, где будет формироваться головной

мозг, стенка трубки широкая и толстая. В ней рядом вздутий и сужений обозначены различные отделы мозга. Однако каудальнее головного отдела она сохраняет вид простой, сужающейся по направлению к хвосту, трубки. Два открытых конца нервной трубки называются соответственно передним и задним *нейропором*. У млекопитающих амниотическая жидкость в течение некоторого времени протекает через нервную трубку, входя и выходя из этих отверстий (рис. 8).

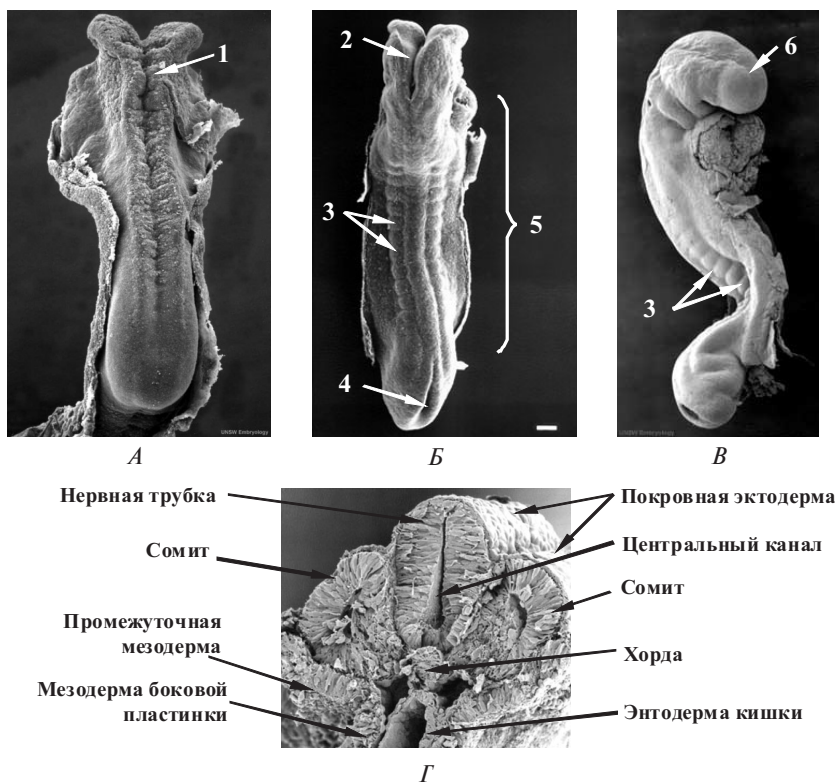


Рис. 8. Нейруляция у зародыша человека, 4-я неделя развития (по Hill, 2011)
А – 23 дня, 12 пар сомитов (вид с дорсальной стороны); *Б* – 24 дня, 13 пар сомитов (вид с дорсальной стороны); *В* – 26 дней, 21 пара сомитов (вид с боковой стороны); *Г* – 25 дней, 19 сомитов (поперечный разрез);
 1 – смыкающиеся нервные валики; 2 – передний нейропор (незамкнувшийся);
 3 – сомиты; 4 – задний нейропор (незамкнувшийся); 5 – замкнувшаяся нервная трубка; 6 – замкнувшийся передний нейропор

Если к 27-му дню беременности у человека задний нейропор еще остается открытым, то возникает *spina bifida* — нарушение развития, тяжесть которого зависит от того, насколько большой участок нервной трубки остается открытым. Несмыкание переднего нейропора приводит к анэнцефалии, исход которой летален, так как сохраняющийся контакт переднего мозга с амниотической жидкостью вызывает его дегенерацию. Развитие переднего мозга плода прекращается, и свод черепа не формируется. Такая аномалия развития встречается примерно в 0,1 % случаев всех беременностей. В настоящее время дефекты развития нервной трубки могут быть диагностированы на ранних сроках беременности.

Дифференцировка нервной трубки на анатомическом уровне

Разные участки нервной трубки дифференцируются в разные отделы центральной нервной системы одновременно тремя различными путями. На *анатомическом* уровне в нервной трубке возникают расширения и сужения, а ее полости образуют камеры головного и спинного мозга. На *гистологическом* (тканевом) уровне клеточные популяции в стенке нервной трубки перераспределяются разными способами, формируя различные функциональные отделы головного и спинного мозга. На *цитологическом* (клеточном) уровне клетки нейрального эпителия дифференцируются с образованием многочисленных типов нейронов и глии.

У раннего зародыша млекопитающих нервная трубка на всем ее протяжении прямая. Однако раньше, чем сформируется задний участок трубки, самая передняя ее часть претерпевает чрезвычайно резкие изменения. Она раздувается, подразделяясь на три первичных мозговых пузыря: передний (*prosencephalon*), средний (*mesencephalon*), задний (*rhombencephalon*). К тому времени, когда замкнется задний конец нервной трубки, по бокам развивающегося переднего мозга образуются вторичные расширения — глазные пузыри. Кроме того, будущий головной мозг изгибается таким образом, что места изгиба отмечают границы полостей мозга. Два основных изгиба называются *головным* и *затылочным* (шейным). В последующем передний и задний мозговые пузыри делятся еще на два каждый (рис. 9).

Первичный передний мозг затем подразделяется на конечный мозг и расположенный каудальнее его промежуточный мозг. Конечный мозг впоследствии формирует большие полушария головного мозга, а его полость преобразуется в первый и второй (боковые) мозговые желудочки. Промежуточный — таламическую, включающую в себя таламус, мета- и эпителиамус, а также гипоталамическую области, его полость

становится третьим желудочком мозга. *Средний мозг* на отделы не подразделяется, он дает начало ножкам мозга и пластинке четверохолмия, а его полость трансформируется в узкий канал — водопровод среднего мозга (Сильвиев водопровод). *Первичный задний мозг* подразделяется на будущий продолговатый мозг и лежащий спереди от него задний мозг. Отростки нейронов из состава ядер продолговатого мозга формируют нервы, регулирующие деятельность висцеральных органов (дыхательной, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем). Задний мозг также формирует мозжечок — отдел, ответственный за координацию движений, поддержание позы и чувство равновесия.

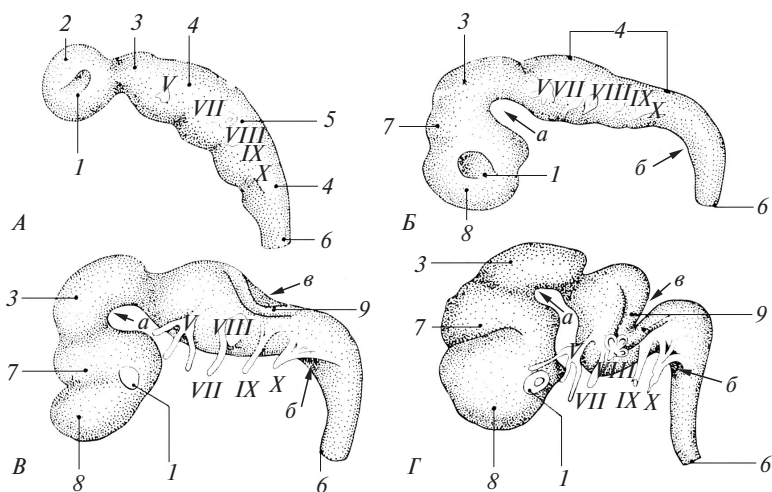


Рис. 9. Развитие головного мозга человека (по Шаде и Форду, 1976)

А — Г — последовательные стадии (с 3-й по 7-ю неделю развития).

Изгибы мозга: а — головной; б — шейный; в — мостовой.

Римские цифры — места отхождения черепных нервов.

1 — глазной пузырь (глаз); 2 — передний мозг; 3 — средний мозг; 4 — задний мозг;

5 — слуховой пузырь; 6 — спинной мозг; 7 — промежуточный мозг;

8 — конечный мозг; 9 — ромбическая губа

У человека (рис. 10) нервная бороздка намечается на 3-й неделе эмбриогенеза, в конце 4-й недели нервная трубка уже замкнута, а на ее переднем конце образуются три первичных мозговых пузыря. В возрасте 5 недель сформированы пять мозговых пузырей, намечаются полушария головного мозга, 6 недель — образуются первичные изгибы нервной трубки и намечаются мозговые оболочки, 7 недель — полушария достигают большого размера, выражены полосатое тело и таламусы, появляются сосудистые сплетения, 8 недель — в коре мозга

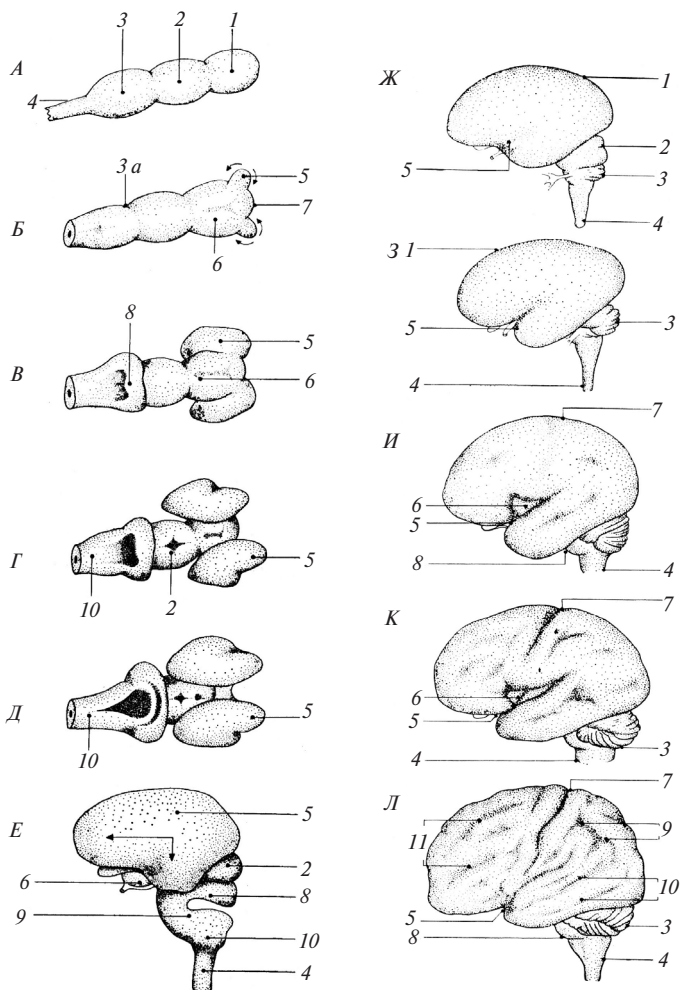


Рис. 10. Развитие головного мозга человека (А–Е) и его больших полушарий (Ж–Л) (по Шаде и Форду, 1976):

А – до 4-й нед.; Б, В – конец 4-й нед.; Г – 6-я нед.; Д – 8–9-я нед.; Е – к 14-й нед.; Ж – 11-я нед.; З – 16–17-я нед.; И – 24–26-я нед.; К – 32–34-я нед.; Л – новорожденный. Для частей А–Е: 1 – передний мозговой пузырь; 2 – средний мозговой пузырь; 3 – задний мозговой пузырь; 3а – перешеек ромбовидного мозга; 4 – спинной мозг; 5 – конечный мозг; 6 – промежуточный мозг; 7 – конечная пластинка; 8 – мозжечок; 9 – мост; 10 – продолговатый мозг.

Для частей Ж–Л: 1 – конечный мозг; 2 – средний мозг; 3 – мозжечок; 4 – продолговатый мозг; 5 – боковая щель; 6 – островок; 7 – центральная борозда; 8 – мост; 9 – борозды теменной области; 10 – борозды затылочной области; 9 – борозды лобной области

обнаруживаются типичные нейроны, заметны обонятельные доли, отчетливо выражены все оболочки мозга (твердая, паутинная, мягкая). У десятинедельного плода формируется дефинитивная внутренняя структура спинного мозга, у двенадцатинедельного формируются общие структурные черты головного мозга, появляются шейное и поясничное утолщения спинного мозга, начинается дифференцировка нейроглии, у шестнадцатинедельного полушария покрывают большую часть ствола, становятся различимыми доли конечного мозга, появляются бугорки четверохолмия. В период с 20 по 40 недель завершается формирование комиссур мозга (20-я неделя), начинается миелинизация спинного мозга (20-я неделя), появляются типичные слои коры головного мозга (25-я неделя), формируются борозды и извилины головного мозга (28–30-я неделя), начинается миелинизация головного мозга (36–40-я неделя).

Процесс образования мозговых пузырей у раннего зародыша характеризуется чрезвычайно высокой скоростью и тем, что эти огромные вздутия образуются в основном за счет увеличения размеров полостей, а не за счет утолщения их стенок. Быстрое увеличение размеров вызвано давлением на стенки нервной трубки заключенной в ней жидкости. Давление этой жидкости должно было бы уменьшиться в результате ее проникновения в полость спинного мозга. Однако этого не происходит, так как в нервной трубке до места замыкания заднего нейротора возникает сужение, отделяющее будущий головной мозг от спинного. Если искусственно понижать давление спинномозговой жидкости в перегородженной передней части нервной трубки, то скорость увеличения объема головного мозга значительно снизится, и он будет содержать гораздо меньше клеток, чем головной мозг интактных зародышей. В норме после первоначального быстрого увеличения объемов желудочков головного мозга перегородженный участок нервной трубки снова открывается.

Дифференцировка нервной трубки на тканевом и клеточном уровнях

Изначально нервная трубка образована слоем *герминативного нейрального эпителия* толщиной в одну клетку. Этот слой представляет быстро делящуюся клеточную популяцию. Каждая клетка простирается от края, обращенного к просвету нервной трубки, до ее наружного края. Однако ядра клеток находятся на разных уровнях, и поэтому создается впечатление, что стенка нервной трубки многослойна. Положение ядер зависит от стадии клеточного цикла. Синтез ДНК происходит тогда, когда ядро клетки располагается у ее наружного конца. По мере приближения к митотической фазе оно мигрирует по направлению к про-

свету трубки. Митоз осуществляется вблизи того конца клетки, который обращен к просвету. В период раннего развития 100 % клеток нервной трубки включают радиоактивный тимидин в ДНК. Однако вскоре некоторые клетки перестают включать предшественники ДНК, показывая тем самым, что они более не участвуют в синтезе ДНК и в митозе. Эти клетки представляют собой молодые *нейроны* или *глиальные* (опорные) *клетки*. Они мигрируют к периферии нервной трубки, где происходит их дальнейшая дифференцировка. Она зависит от положения, которое займут эти нейробласты, оказавшись вне области делящихся клеток.

В то время как клетки, лежащие у просвета нервной трубки, продолжают делиться, мигрирующие клетки образуют второй слой вокруг исходного — *плащевой слой*. Этот второй слой постепенно утолщается по мере добавления к нему клеток герминативного нейрального эпителия. Сам герминативный слой теперь называют *эпендимным*. Дифференцировка клеток плащевой зоны приводит к образованию как нейронов, так и глиальных клеток. Нейроны устанавливают между собой связи и посылают в направлении от просвета трубки аксоны, образуя вблизи него бедный клетками *краевой слой*. В конце концов глиальные клетки заключают аксоны этого слоя в миелиновые футляры, придающие им беловатую окраску. Поэтому плащевой слой, содержащий тела нейронов, часто называют *серым веществом*, а содержащий их аксоны краевой слой — *белым веществом* (рис. 11, А).

В спинном и продолговатом мозге основная трехкомпонентная структура (эпендимный, плащевой, краевой слои) сохраняется в течение всего развития (рис. 11, Б). Серое вещество принимает форму бабочки, окруженной белым веществом, и оба этих вещества заключены в соединительнотканый чехол. По мере дифференцировки нервной трубки в ней образуется продольная борозда, делящая ее на *дорсальную* и *вентральную половины*. Дорсальная получает информацию от чувствительных нейронов, вентральная участвует в осуществлении различных двигательных функций.

Трехзональная структура мозга претерпевает изменения в мозжечке и полушариях головного мозга. В глубоких слоях мозжечка вблизи просвета трубки из нейробластов формируются скопления нейронов, называемые ядрами. Каждое ядро работает как функциональная единица, связывающая наружные части мозжечка с другими частями мозга. Другие нейробласты серого вещества мигрируют по наружной поверхности развивающегося мозжечка, образуя новый герминативный слой вблизи наружной границы нервной трубки. Нейробласты, происходящие из клеток этого слоя, мигрируют обратно в развивающееся белое вещество мозжечка, в котором формируют зернистый слой (клетки Гольджи). Из исходного эпендимного слоя возникают разнообразные нейроны и глиальные клетки, включая отличающиеся от других нейронов крупные клетки Пуркинье (рис. 11, В).

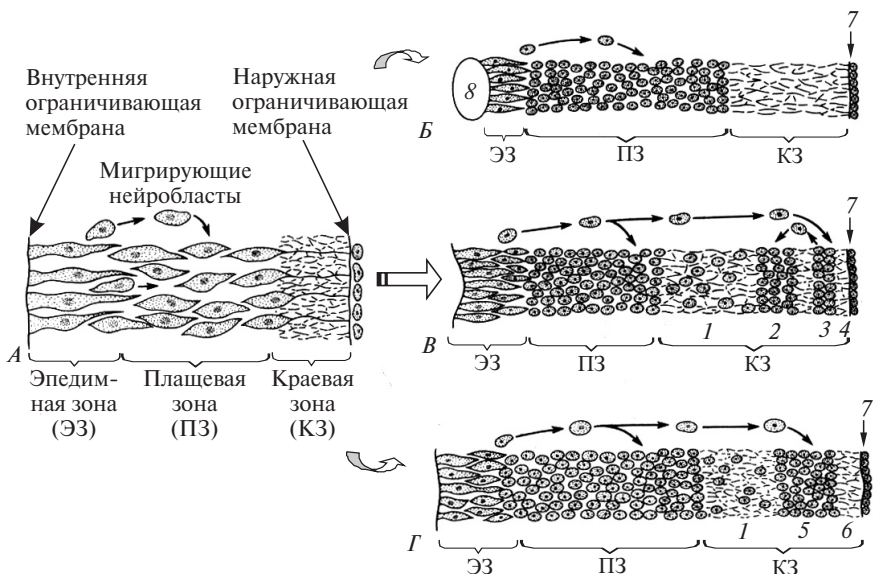


Рис. 11. Схема дифференцировки стенки нервной трубки (по Гилберту, 1993)
 А – нервная трубка 5-недельного зародыша; Б – срез спинного мозга 3-месячного плода; В – срез мозжечка 3-месячного плода; Г – срез конечного мозга 3-месячного плода;
 1 – будущее белое вещество; 2 – слой клеток зерен и клеток Гольджи;
 3 – слой клеток Пуркинью; 4 – молекулярный слой; 5 – примордиальный кортекс;
 6 – молекулярный слой; 7 – мягкая мозговая оболочка; 8 – центральный канал;
 9 – клетка мягкой мозговой оболочки

Каждый нейрон Пуркинью имеет огромный дендритный аппарат (типичная клетка может образовывать до 100 000 синапсов с другими нейронами). Это единственные эфферентные нейроны коры мозжечка. Дефекты клеток Пуркинью приводят к нарушению походки, чувства равновесия, затруднению движения.

В полушариях конечного мозга некоторые нейробласты из плащевых слоев мигрируют через белое вещество и образуют вторую зону нейронов, называемую *новой корой* (неокортекс). Эта новая кора мозга затем подразделяется на шесть слоев, содержащих тела нейронов. Дифференцировка этих слоев продолжается после рождения ребенка в течение первой половины детства.

В головном мозге человека содержится более 100 млрд нейронов, связанных с более чем триллионом глиальных клеток. Клетки, остающиеся неотъемлемыми компонентами выстилки нервной трубки, становятся *эпендимными клетками*. Из них могут образовываться как предшествен-

ники нейронов, так и глиальные клетки. Полагают, что дифференцировка этих клеток-предшественников в значительной степени детерминирована окружением, в которое они попадают. Типы нейронов и глиальных клеток чрезвычайно разнообразны. У некоторых нейронов образуется лишь небольшое число цитоплазматических участков, служащих для восприятия электрических импульсов (дендритов), тогда как другие нейроны формируют обширные области, доступные для этой цели. В среднем 1 нейрон соединяется с 10 000 других нервных клеток, что позволяет коре функционировать как центру обучения, мышления, памяти.

|| Нейроны коры головного мозга новорожденного имеют очень мало дендритов. Поэтому одним из самых важных событий первого года жизни является увеличение числа таких участков в этих клетках.

Формирующиеся аксоны представляют собой длинные выросты тела нейрона. Они растут за счет *конуса роста*, имеющегося на конце аксона. Если дендриты чаще всего многочисленны и не распространяются далеко от тела нервной клетки, то аксоны простираются на довольно большое расстояние. Аксон представляет собой непрерывное продолжение нервной клетки. Движение конуса роста осуществляется посредством удлинения и сокращения заостренных филоподий, называемых *микрошипами* (рис. 12, А).

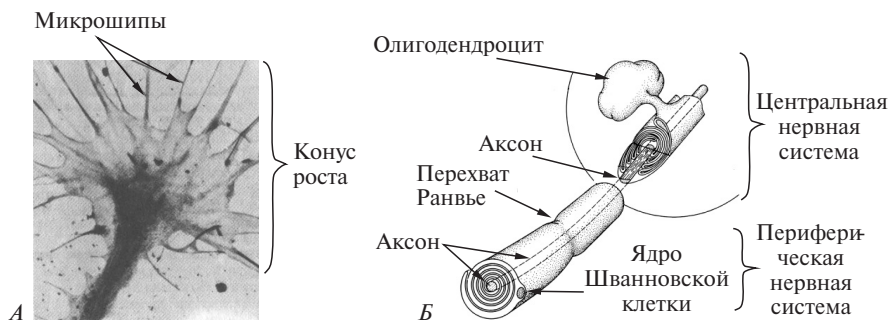


Рис. 12. Конус роста аксона (А) и схема образования миелиновой оболочки (Б) (по Гилберту, 1993)

Филоподии содержат микрофиламенты, ориентированные параллельно длинной оси аксона. Они принимают участие в сократительной активности клеток и обеспечивают процессы миграции клеток некоторых типов. Прочность структуры аксона обеспечивается микротрубочками. Сократительный аппарат в филоподиях аксона выполняет, по-видимому, только исследовательскую роль — отыскивает субстрат, прикрепляется к нему и тянет за собой остальную часть клетки, а удлинение аксона осуществляется при помощи перетекающей по нему цитоплазмы.

Нейроны, как известно, передают электрические импульсы. Для облегчения проведения сигнала аксон на всем своем протяжении изолируется от других аксонов нерва отростками расположенных через определенные промежутки глиальных клеток — *олигодендроцитов* (в центральной нервной системе) или *Шванновских клеток* (в периферической нервной системе). Они обертывают собой развивающийся аксон и продуцируют специализированную клеточную оболочку, богатую миелином (*миелиновая оболочка*), окружающую в виде спирали лежащий в ее центре аксон (рис. 12, Б).

Демиелинизация нервных волокон связана с некоторыми серьезными нарушениями умственной деятельности (например, рассеянный склероз) и иногда приводит к летальному исходу.

Аксон также специализирован для секреции нейромедиаторов, т. е. способен вырабатывать специфические ферменты для их синтеза и разрушения, что означает не только структурную, но и молекулярную дифференцировку данной части клетки.

У ребенка после рождения мозг продолжает развиваться с такой же скоростью, как и в плодный период. По мнению ряда ученых, у человека, по сравнению с другими приматами, очень короткий период беременности. По некоторым оценкам он должен был составлять 21 месяц. Другими словами, согласно этой точке зрения, люди в течение первого года жизни являются, в сущности, внематочными плодами. Однако голова 21-месячного младенца была бы не в состоянии пройти через родовые пути женщин, т. е. роды должны состояться именно в то время, когда голова у младенца еще достаточно мала. Поэтому человеческие детеныши рождаются в конце 9-го, а не 21-го месяца. Нервная система родившегося 9-месячного ребенка получает существенный выигрыш от воздействия на нее столь сильной стимуляции (влияние окружающего мира) в течение первого года жизни.

Развитие органов зрения и слуха

Образование глаза начинается в стенке промежуточного мозга. На 22-й день развития в стенке нервной трубки человека образуются боковые выпячивания, преобразующиеся затем в промежуточный мозг. Дифференциальный рост этих выступов приводит к формированию *глазных пузырей*, связанных с промежуточным мозгом *глазными стебельками*. Контактируя с эктодермальным покровным эпителием зародыша, глазные пузыри индуцируют образование в нем *хрусталиковых плакод*. В свою очередь хрусталиковая плакода вызывает изменения в глазном пузыре. Его передняя стенка инвагинирует, а сам пузырь превращается в двустенную глазную чашу (рис. 13).

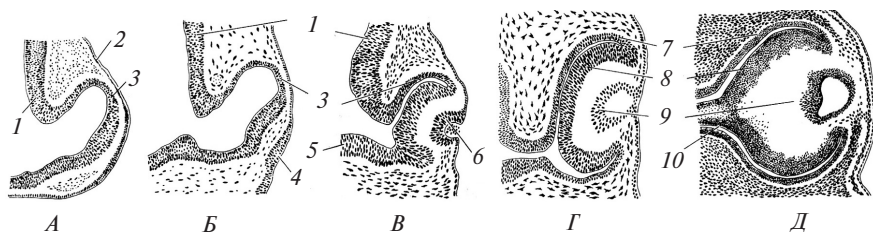


Рис. 13. Развитие глаза (по Гилберту, 1993):

А – Д – последовательные стадии процесса;

- 1 – стенка переднего мозга; 2 – эктодермальный эпителий; 3 – глазной пузырь;
 4 – хрусталиковая плакода; 5 – глазной стебелек; 6 – хрусталиковый пузырек;
 7 – пигментный слой; 8 – нейральный слой; 9 – хрусталик; 10 – зрительный нерв

По мере инвагинации глазной стебелек сужается, а два слоя глазной чаши начинают дифференцироваться в разных направлениях. Клетки наружного слоя продуцируют пигмент, формируя со временем слой *пигментной сетчатки*. Клетки внутреннего слоя дают начало множеству фоторецепторных и промежуточных нейронов, глиальных и ганглиозных клеток, формирующих *нейронную сетчатку*. После того как аксоны ганглиозных клеток проходят по глазному стебельку, он начинает именоваться *зрительным нервом*.

В ходе дальнейшей дифференцировки нейронной сетчатки разные нейроны группируются в 3 слоя: фоторецепторных (свето- и цветочувствительных) клеток, биполярных промежуточных нейронов, ответственных за передачу электрического сигнала от палочек и колбочек к слою ганглиозных клеток. Совокупность глиальных клеток поддерживает целостность сетчатки, а амакриновые и горизонтальные нейроны обеспечивают передачу электрических сигналов в горизонтальном направлении. Образование слоев сетчатки обусловлено делением клеток герминативного слоя, их миграцией и дифференциальной гибелью. При этом любая единичная клетка – предшественник нейробласта дает начало по меньшей мере трем типам нейронов или двум типам нейронов и одному типу глиальных клеток. Последними завершают свою дифференцировку фоторецепторные клетки.

В ходе образования дефинитивного хрусталика хрусталиковая плакода округляется и вступает в контакт с образованным над ней покровным эпителием, индуцируя в нем формирование прозрачной *роговицы*. При этом поддерживаемое на заданном уровне внутриглазное давление обеспечивает требуемую кривизну роговицы, что необходимо для правильной фокусировки света на сетчатке. Хрусталик дифференцируется в прозрачное тело посредством изменения структуры и формы его клеток, а также синтеза в них специфических белков (*кристаллинов*). Клетки внутреннего обращенного к сетчатке слоя вытягиваются и превращаются в первичные хрусталиковые волокна, в то время как клетки переднего (внешнего) слоя сохраняют высо-

кую пролиферативную активность, являясь источником новых (вторичных) хрусталиковых волокон на протяжении всей жизни. Растущие хрусталиковые волокна удлинняются и по мере заполнения их кристаллинами утрачивают ядро, а затем и вовсе отмирают. При этом остатки этих клеток выталкиваются в центр хрусталика, где формируется прозрачное *хрусталиковое ядро*.

|| У взрослой курицы процесс дифференцировки эпителиальной клетки в хрусталиковое волокно занимает два года.

Лежащая перед хрусталиком *радужка* содержит мышцы, которые контролируют размер зрачка, образуя из эктодермального слоя (области нейронной сетчатки, которая не содержит фоторецепторов).

В формировании глаза участвуют клетки эмбриональной мезенхимы, берущие начало как от мезодермы, так и от клеток нервного гребня (преимущественно). Они образуют сосудистую оболочку глаза, а также внешнюю оболочку глазного яблока (склеру).

Орган слуха и равновесия также имеет составное происхождение. В его образовании принимают участие покровная эктодерма и мезенхима головы. *Внутреннее ухо* формируется из эктодермы. Его развитие начинается с индуцированного продолговатым мозгом образования парных утолщений покровной эктодермы на уровне заднего мозга — *слуховых плакод* (у человека это происходит около 3-й недели развития). Последующее их впячивание и почти полное отшнуровывание приводит к формированию *слуховых пузырьков*, некоторое время связанных с внешней средой эндолимфатическим каналом. В дальнейшем эндолимфатический канал замыкается, а слуховой пузырек подразделяется на верхний и нижний отделы, отделенные друг от друга слабым перехватом. В верхнем отделе образуются три полукруглых утолщения, первоначально расположенных в вертикальной плоскости, а затем занимающих взаимно перпендикулярное положение. Прорываясь посередине, они превращаются в полукружные каналы (орган равновесия). В нижнем отделе появляется мешковидное вздутие со слепым выростом на конце. Удлиняясь и закручиваясь, он превращается в канал улитки, внутри которого образуется *кортиева орган* (орган слуха) (рис. 14).

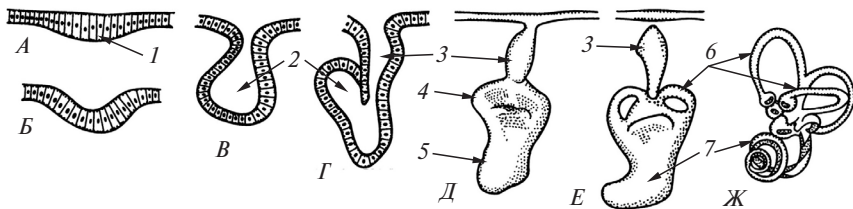


Рис. 14. Схема развития органа слуха и равновесия (по Белоусову, 2005):

А — Ж — последовательные стадии процесса;

- 1 — слуховая плакода; 2 — слуховой пузырек; 3 — эндолимфатический канал;
- 4 — верхний отдел слухового пузырька; 5 — нижний отдел слухового пузырька;
- 6 — полукружные каналы; 7 — улитка (кортиева орган)

Под воздействием слухового пузырька из окружающей мезенхимы формируется хрящевая слуховая капсула, в точности повторяющая сложную форму внутреннего уха. В результате стенка внутреннего уха образует перепончатый, а слуховая капсула — костный лабиринт. Наружное и среднее (барабанная полость и слуховая труба) ухо развиваются из первого жаберного и первого глоточного кармана и боковой части верхней стенки глотки соответственно. Слуховые косточки образуются из хряща первой (молоточек и наковальня) и второй (стремечко) жаберных дуг.

Орган обоняния развивается из *обонятельных плакод*, представляющих собой парные утолщения эктодермы в передней части головы. В результате разрастания содержащегося в них обонятельного эпителия они превращаются в обонятельные мешки, открывающиеся наружу обонятельными ямками.

Нервный гребень и его производные

Нервный гребень происходит из эктодермы, но его значение для развития зародыша столь велико, что иногда нервный гребень называют четвертым зародышевым листком. Клетки нервного гребня активно мигрируют на большие расстояния и являются родоначальниками громадного числа типов клеток: 1) нейронов и вспомогательных глиальных клеток сенсорной, симпатической и парасимпатической нервной системы; 2) синтезирующих адреналин хромаффинных клеток надпочечников; 3) содержащих пигмент клеток эпидермиса; 4) скелетных и соединительно-тканых компонентов головы (рис. 15).

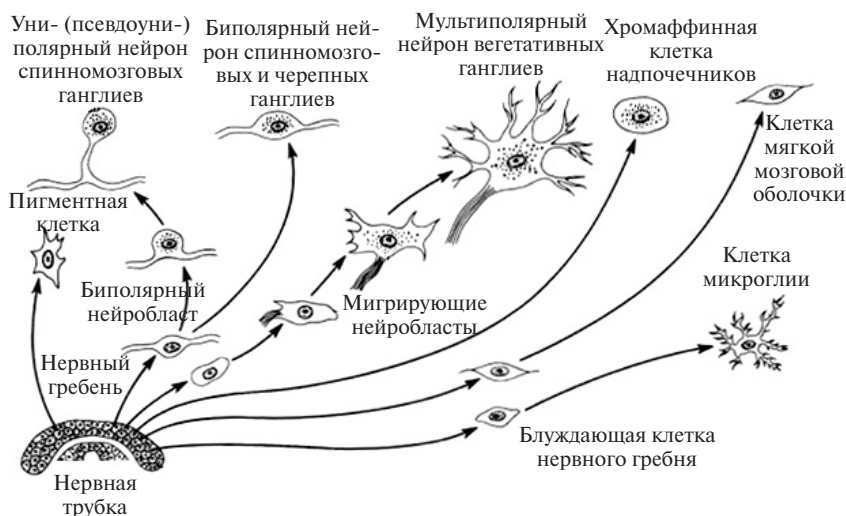


Рис. 15. Клетки нервной системы — производные нервного гребня (по Гилберту, 1993)

Судьба клеток нервного гребня зависит от того, куда они мигрируют и где оказываются. Нервный гребень — временная структура, клетки которой распространяются по телу вскоре после смыкания нервной трубки. При помощи флуоресцирующих антител были установлены *три главных пути* их миграции (рис. 16).

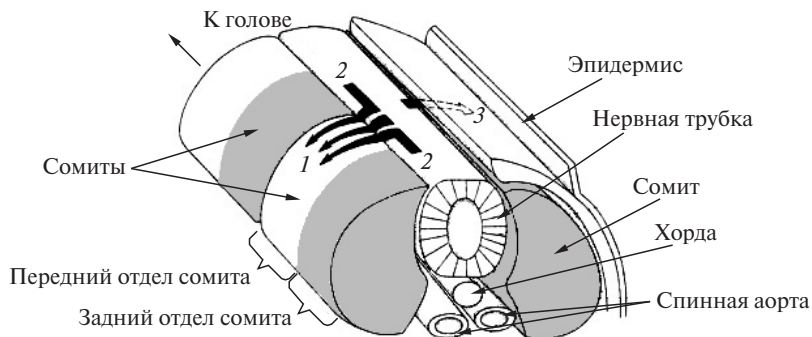


Рис. 16. Пути миграции клеток нервного гребня (по Гилберту, 1993): 1 — первый путь; 2 — второй путь; 3 — третий путь (объяснения см. в тексте)

Первый путь простирается в вентральном направлении через передний отдел сомита (в задний отдел сомиты клетки нервного гребня вступать не могут). Некоторые из этих клеток достигают спинной аорты, где из них формируются симпатические ганглии. Другие клетки, попадающие в краνιαльные и шейные области зародыша, дают начало парасимпатическому отделу периферической нервной системы. В особых областях тела клетки нервного гребня, мигрировавшие этим же путем, образуют скопления секретирующих хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников.

Второй путь перемещения расположенных вблизи заднего отдела сомита клеток нервного гребня — вдоль нервной трубки вперед или назад. Затем они вступают в передние отделы собственных или прилежащих к ним сомитов. Здесь они объединяются с некоторыми из клеток нервного гребня, изначально расположенных напротив переднего отдела сомита, и формируют ганглии дорсальных корешков спинного мозга.

Третий путь миграции клеток нервного гребня проходит в дорсальном направлении под покровным эпителием зародыша. Некоторые из этих клеток дифференцируются в пигментные клетки (у млекопитающих — меланоциты). Они движутся из центральной дорсальной области по вентральной поверхности покровного эпителия, достигая кожи живота.

|| У мутантов мышей с нарушениями процесса миграции клеток нервного гребня (мутация *White*) на вентральной стороне образуется белое пятно, свидетельствующее о том, что пигментные клетки не достигли этой области.

Клетки нервного гребня мигрируют по строго определенным путям, маркированным белком *фибронектином*. Клетки нервного гребня обнаруживают также сродство к *ламину*, еще одному белку, секретируемому клетками зародыша. Концентрация и локализация этих молекул неодинакова: они сконцентрированы в переднем отделе сомита, по которому мигрируют клетки нервного гребня, и отсутствуют в заднем, где они не мигрируют. В детерминации миграционных путей клеток нервного гребня большую роль играет *гиалуроновая кислота*, вызывающая образование свободного от клеток пространства, в которое затем внедряются клетки нервного гребня.

Мультипотентность клеток нервного гребня. Единичная клетка нервного гребня может дать начало разным клеточным типам в зависимости от места ее будущей локализации. В частности, при реципрокной пересадке шейного, содержащего холинергические нейроны парасимпатических ганглиев, и грудного, содержащего норадренергические нейроны симпатических ганглиев, отделов нервного гребня клетки бывшего грудного отдела дают начало холинергическим, а бывшего шейного — адренергическим нейронам вегетативных ганглиев. Следовательно, клетки шейного и грудного отделов нервного гребня до начала их миграции содержат ферменты, необходимые для синтеза как ацетилхолина, так и норадреналина. Клетки, мигрирующие в область, предназначенную стать хромаффинной тканью, могут дифференцироваться в двух направлениях. В присутствии фактора роста нервов они превращаются в симпатические нейроны, но будучи подвергнутыми действию глюкокортикоидов (продуцируемых клетками коры надпочечников), дифференцируются в хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников.

|| Благодаря отличительным особенностям клетки нервного гребня служат модельной системой для изучения процессов клеточной миграции и дифференцировки.

Развитие производных эпидермиса

Презумптивный эпидермис представляет совокупность клеток, покрывающих зародыш после завершения нейруляции. Изначально он образует слой толщиной в одну клетку, а затем превращается в двухслойную структуру. Наружный пласт — *перидерма*, временный покров — замещается клетками нижележащего *базального* (герминативного) слоя, дающего начало всем клеткам эпидермиса. Клетки базального слоя делятся, формируя наружную популяцию — *шиповатый* слой, который вместе с герминативным слоем носит название *мальпигиевого* (росткового) слоя. Клетки мальпигиевого слоя, делясь, образуют *зернистый* (гранулярный) слой. Его клетки нака-

пливают гранулы кератина, перестают делиться и превращаются в *кератиноциты*, мигрирующие по мере старения кнаружи и формирующие *роговой* слой. В течение жизни клетки рогового слоя слущиваются и замещаются новыми, поступающими из зернистого слоя, источником которых в свою очередь служат делящиеся клетки росткового слоя. Пигментные клетки нервного гребня поселяются в мальпигиевом слое и передают меланосомы (пигментные мешочки) развивающимся кератиноцитам.

|| У взрослого человека клетка, образовавшаяся в мальпигиевом слое, достигает рогового примерно за две недели, а у больных псориазом — всего за два дня. Здоровый человек теряет примерно 1,5 г мертвых клеток в день.

Кожа, помимо эпидермиса, состоит из *собственно кожи* (дерма, или кориум), сформированной рыхлой соединительной тканью, заключенной в рыхлый гликопротеиновый матрикс, и образующейся из мезодермы. Взаимодействие дермы с эпидермисом определяет образование производных кожи: волос, чешуй или перьев, потовых и сальных желез.

На начальном этапе формирования волосяного фолликула отмечается скопление клеток в базальном слое эпидермиса. Затем они удлиняются и делятся, погружаются в дерму, где и образуют волосяной фолликул. Параллельно происходит набухание двух участков эпидермиса. Клетки верхнего участка образуют *сальные железы*, секрет которых (кожное сало) смешиваясь со слущивающимися клетками перидермы, образует беловатую массу, *vernix caseosa*, окружающую плод к моменту рождения. Нижний участок превращается в волосяную луковицу, которую затем окружает мезенхима, а лежащий непосредственно над ней герминативный эпидермис пролиферирует и образует кератинизированный волос.

|| Первые волосы у зародыша человека — *лануго*, тонкие и густые. Перед рождением они утрачиваются и заменяются *веллусом*, короткими и шелковистыми волосами. Он сохраняется в «безволосых» областях тела, например на лбу и веках. На других участках веллус замещается «терминальными» (дефинитивными) кератинизированными волосами.

Потовые и являющиеся их модификацией с эмбриологической точки зрения молочные железы также возникают из герминативных клеток эпидермиса вследствие их вставания в дерму.

Контрольные вопросы

1. Формирование нервной трубки позвоночных.
2. Дифференцировка нервной трубки на анатомическом уровне.
3. Дифференцировка нервной трубки на гистологическом уровне.
4. Развитие органов чувств.
6. Нервный гребень и его производные.
7. Дифференцировка презумптивного эпидермиса и его производные.

РАЗВИТИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЭНТОДЕРМЫ И МЕЗОДЕРМЫ

Энтодерма и мезодерма представляют собой закладки, участвующие в образовании подавляющего большинства внутренних органов, их систем и аппаратов. Из энтодермы развиваются органы пищеварительной системы, в том числе и пищеварительные железы, а также органы дыхания. Мезодерма принимает участие в формировании тканей и органов, расположенных между эктодермальной стенкой тела и производными энтодермы (пищеварительной трубкой).

Формирование пищеварительной системы

Органы пищеварения и связанные с ними железы развиваются непосредственно из энтодермы. Эволюционно пищеварительная система наиболее древняя, в онтогенезе возникает одной из первых.

В разных группах позвоночных кишечная трубка формируется не одинаково. Так, у бесчерепных, круглоротых, хвостатых амфибий и рептилий образуется истинный архентерон. У этих групп материал хорды и мезодермы изначально непосредственно граничит с гастральной полостью. Позже эти закладки отделяются от архентерона, который превращается в дефинитивный кишечник. Стенка гастроцеля у рыб, бесхвостых амфибий, птиц, млекопитающих изначально состоит только из материала энтодермы, а следовательно, гастральное впячивание уже представляет собой дефинитивный кишечник (т. е. закладки хорды и мезодермы никогда не граничат с полостью первичной кишки).

У человека передняя, средняя и задняя кишка, представляющие собой части будущей пищеварительной трубки, формируются по мере загибания и перемещения к центру зародыша концов энтодермы. Как следствие, зародыш отделяется от поверхности желточного мешка и остается с ним связан только посредством желточного стебелька (рис. 17). Долгое время кишка представляет собой слепой вырост. Затем на месте будущего рта формируется эктодермальное углубление — *стомодеум* (ротовая

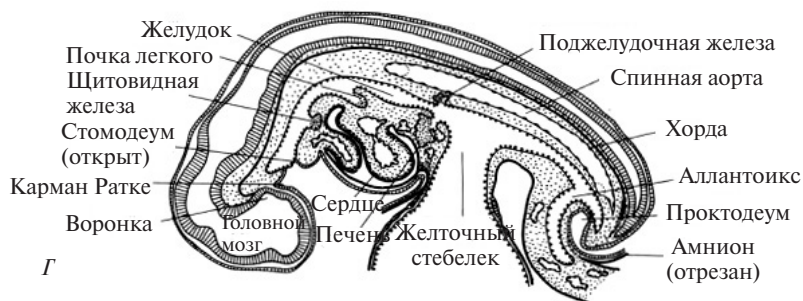
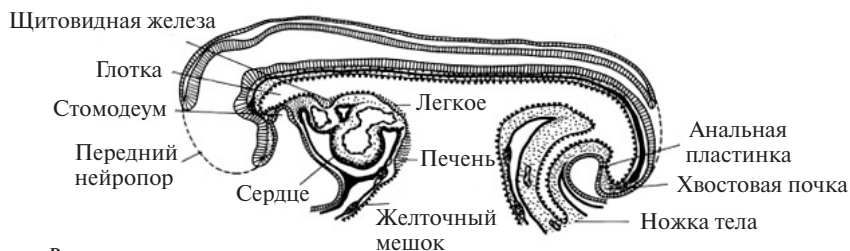
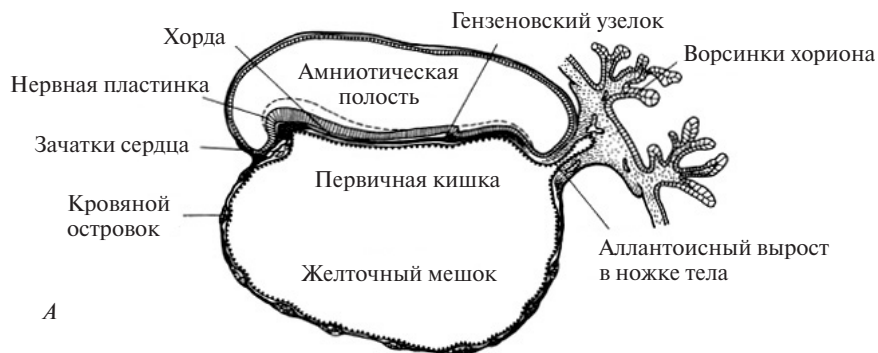


Рис. 17. Формирование пищеварительной системы у человека (по Гилберту, 1993):
A – 16 суток; *B* – 18 суток; *B* – 22 суток; *Г* – 28 суток

бухта), приходящее в контакт со стенкой передней кишки. Область их контакта называется *ротовой пластиной*. После ее разрыва (у человека он происходит на 22-е сутки эмбрионального развития) стомодеум превращается в ротовую полость.

Эктодермальный эпителий крыши ротовой полости формирует *карман Ратке* — выступ, растущий навстречу нейральному выросту дна зачатка промежуточного мозга (воронке промежуточного мозга). Взаимодействуя друг с другом, указанные выросты образуют гипофиз. При этом материал кармана Ратке принимает участие в формировании железистой, а материал воронки — нервной части гипофиза.

В глотке энтодермальная часть пищеварительной трубки образует *жаберные* (глоточные) *карманы*. Борозды между этими карманами носят название *жаберных щелей*. В промежутках между жаберными щелями в боковых стенках передней кишки закладываются хрящевые *жаберные дуги*, образующие висцеральный скелет (рис. 18).

Закладка глоточных карманов — одна из характерных черт зародышей всех позвоночных. В ходе эволюции наблюдается снижение числа жаберных карманов (14 пар у круглоротых, 5 пар у амфибий, 4 пары у млекопитающих) и жаберных дуг (7 пар у круглоротых, 5 пар у млекопитающих).



Рис. 18. Жаберные дуги и щели (А), глоточные карманы (Б) и производные жаберных дуг (В) у 5-недельного зародыша человека (по Hill, 2011 (А), Гилберту, 1993 (Б), Привесу и др., 2004 (В)):

А — дорсолатеральный вид (32-й день развития, стадия 35 сомитов); Б, В — схемы строения; римские цифры (I–IV) — номера жаберных карманов (Б); арабские цифры (1–5) — номера жаберных дуг (В)

У человека первая пара глоточных карманов преобразуется в полость среднего уха и евстахиевой трубы. Оставшиеся карманы принимают участие в формировании желез внутренней секреции. Из второй пары развиваются стенки миндалин, из третьей — тимус (вилочковая железа) и первая пара парашитовидных желез, из четвертой — вторая пара парашитовидных желез. Кроме того, из энтодермы дна глотки между 1-й и

2-й жаберными дугами (т. е. между второй парой глоточных карманов) формируется непарный вырост, который впоследствии отпочковывается, мигрирует в область шеи и дифференцируется в щитовидную железу.

Верхняя часть I жаберной (челюстной или мандибулярной) дуги участвует в формировании верхней челюсти, включая нёбо, а нижняя дает начало меккелеву хрящу, на основе которого из мезенхимы развивается нижняя челюсть. Оставшиеся части дуги превращаются в слуховые косточки: молоточек и наковальню. Из верхней части II жаберной (подъязычной, или гиоидной) дуги формируется третья слуховая косточка — стремечко — и шиловидный отросток височной кости. Нижняя часть участвует в образовании малых рогов и части тела подъязычной кости, шилоподъязычной связки. Материал III жаберной дуги дает начало большим рогам и телу подъязычной кости, а IV и V — хрящам гортани.

Из вентральной стенки глотки (глоточных карманов) возникает эпителий языка и щитовидная железа. Эмаль зубов и эпителий преддверия ротовой полости образуются из эктодермы. Мезенхима зубного зачатка берет начало от клеток нервного гребня и формирует зубные сосочки, дифференцирующиеся впоследствии в дентин и пульпу (сюда же прорастают нервы и кровеносные сосуды) зуба.

Энтодермальные клетки образуют только выстилку пищеварительной трубки и ее желез, тогда как мезенхимные клетки мезодермы окружают эту трубку и дифференцируются в гладкую мускулатуру, обеспечивающую перистальтику. Верхний отдел пищевода содержит поперечно-полосатую мышечную ткань мезодермального происхождения, наслаивающуюся на гладкую мускулатуру его стенки вскоре после прорыва глоточной перепонки.

Желудок развивается как расширенный, веретенообразный участок пищеварительной трубки. Начальные признаки его дифференциации у эмбриона человека отмечаются уже на 4-й неделе. Вначале желудок подвешен на дорсальной и вентральной брыжейках и расположен в срединной плоскости так, что одна его сторона является правой, а другая — левой. Следующий затем поворот желудка вокруг продольной оси приводит к тому, что его левая сторона становится передней, а правая — задней, а сам он принимает косое положение. Каудальнее желудка формируется кишечник. Вначале средняя кишка формирует пупочную петлю, на верхушке которой открывается желточный проток, связывающий кишечную петлю с пупом. Когда желточный проток атрофируется, связь между кишкой и желточным мешком, а также передней стенкой тела утрачивается. Ближайший к желудку отрезок нисходящего колена средней кишки превращается в двенадцатиперстную кишку, а оставшаяся часть этого колена и начало восходящего дают брыжеечную часть тонкой кишки. Петля первичной кишки осуществляет поворот вокруг своей

продольной оси, так что ее дистальное колено начинает располагаться над проксимальным (рис. 19). На 5-й неделе развития в начальной части дистального колена появляется выпячивание — закладка слепой кишки.

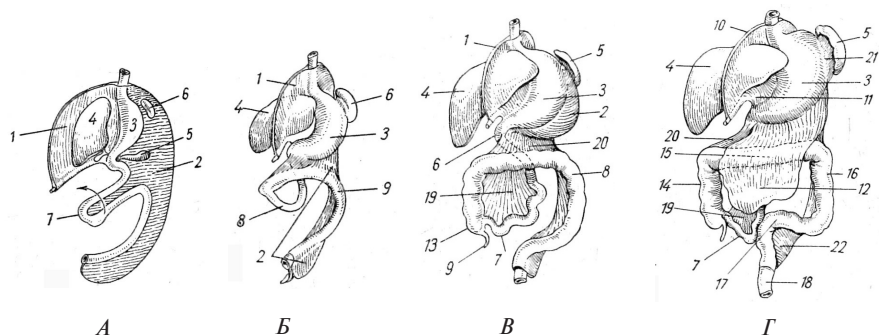


Рис. 19. Схема развития желудка, кишечника и брюшины (по Привесу и др., 2004):

А — Г — последовательные стадии процесса

Для А и Б: 1 — вентральная брыжейка; 2 — дорсальная брыжейка; 3 — желудок; 4 — печень; 5 — поджелудочная железа; 6 — селезенка; 7 — кишка; 8 — тонкая кишка; 9 — толстая кишка. Для В и Г: 1 — вентральная брыжейка; 2 — дорсальная брыжейка; 3 — желудок; 4 — печень; 5 — селезенка; 6 — двенадцатиперстная кишка; 7 — подвздошная кишка; 8 — толстая кишка; 9 — червеобразный отросток; 10 — серповидная связка печени; 11 — малый сальник; 12 — большой сальник; 13 — слепая кишка; 14 — восходящая ободочная кишка; 15 — поперечная ободочная кишка; 16 — нисходящая ободочная кишка; 17 — сигмовидная ободочная кишка; 18 — прямая кишка; 19 — брыжейка; 20 — брыжейка поперечной ободочной кишки; 21 — желудочно-селезеночная связка; 22 — брыжейка сигмовидной кишки

Задний участок дистального колена превращается в поперечную ободочную кишку, а дальнейший рост восходящей ободочной кишки приводит к постепенному смещению слепой кишки вниз, где она и занимает свое окончательное положение в правой подвздошной ямке. Каудальный участок первичной кишки дифференцируется на нисходящую ободочную, сигмовидную и прямую кишку. Вначале задний конец кишечной трубки заканчивается слепо, а там, где энтодерма встречается с лежащим над ней покровным эпителием, т. е. на месте будущего анального отверстия, снаружи появляется ямка — *проктодеум* (анальная бухта). Две ткани разделены посредством *заднепроходной перепонки* (клоакальной мембраны). После того как она прорывается, образуется заднепроходное отверстие с формирующимися вокруг него мышечными жомами (сфинктерами): непроизвольного мышечного жома (гладкомышечная мускулатура, развивающаяся из мезенхимы) и произвольного (поперечнополосатая мускулатура, развивающаяся из мезодермы).

Печень и поджелудочная железа развиваются из отдела средней кишки, дающего начало также двенадцатиперстной кишке. Печеночный дивертикул простирается от кишки в окружающую мезенхиму. Под ее индуцирующим влиянием энтодерма пролиферирует, ветвится и формирует железистый эпителий печени. Ближайшая к пищеварительной трубке часть печеночного выступа функционирует как дренажный проток, а из его ответвления образуется желчный пузырь. Поджелудочная железа закладывается в виде возникающих из энтодермы дорсального и вентрального дивертикулов (5-я неделя эмбриогенеза). По мере роста они сближаются (6-я неделя эмбриогенеза) и сливаются.

У взрослого человека сохраняется только вентральный проток, соединяющий поджелудочную железу с двенадцатиперстной кишкой. Однако в 10 % случаев продолжает функционировать система двух протоков (вентрального и дорсального).

Развитие органов дыхания

У человека органы дыхания закладываются в конце 3-й недели эмбрионального развития и являются производными пищеварительной трубки. В центре вентральной стенки задней области глотки между четвертой парой жаберных карманов формируется *ларинго-трахеальная борозда*. Впоследствии она разделится на две главные ветви, дающие начало легким (рис. 20).



Рис. 20. Формирование дыхательного дивертикула (по Гилберту, 1993): А — вид сбоку (3-я неделя развития); Б, Г — вид с вентральной стороны (4-я неделя)

Морфологическая дифференцировка легкого сводится к развитию бронхиального древа, представляющего собой систему последовательно и дихотомически ветвящихся слепых эпителиальных впячиваний (бронхов), на концах которых образуются альвеолы. Таким образом, энтодерма борозды становится внутренней выстилкой трахеи, бронхов и альвеол.

Окружающая каждый зачаток легкого мезенхима дает начало соединительной ткани легких, гладким мышцам и хрящевым пластинам бронхов.

Бронхиальное дерево формируется достаточно поздно — на 6-м месяце внутриутробного развития, что во многом является следствием их более позднего, по сравнению с другими внутренними органами, эволюционного происхождения. У человека необходимый физиологический уровень сурфактанта, препятствующего спаданию альвеол, достигается только на 34-й неделе беременности, а окончательная дифференцировка альвеол наступает после заполнения легких воздухом, т. е. после рождения.

Мезодерма зародыша и ее производные

У всех позвоночных имеется осевая и боковая мезодерма. Осевая мезодерма метамеризуется, т. е. подразделяется на сомиты.

В классах хордовых способ закладки и дифференцировки мезодермы неодинаков. Так, у ланцетника сомиты формируются как энтероцельные выпячивания первичной кишки, изначально содержащие участок целомиической полости. У большинства позвоночных сомиты закладываются в виде сплошных скоплений мезодермальных клеток, а возникновение целомиической полости происходит путем расхождения этих клеток.

На стадии нейрулы в мезодерме зародыша млекопитающих различают пять областей. Первая дает начало *хорде*. Вторая область — это *дорсальная* (параксиальная), а третья — *промежуточная* (материал сегментных ножек) *мезодерма*. Еще дальше от хорды находится *мезодерма боковых пластинок* (спланхнотомов), относящаяся к несегментированной области мезодермы. Последняя, пятая, область мезодермы — это *мезенхима головы*.

У зародыша человека хорда выступает в качестве провизорного органа, основная функция которого состоит в инициации формирования нервной трубки из материала нейроэктодермы, а также в установлении оси тела. С развитием истинного скелета хорда практически полностью исчезает.

|| Остатки хорды представлены студенистым ядром межпозвоночных дисков.

Дорсальная мезодерма дает начало костям, хрящам, дерме и поперечнополосатой мускулатуре. Из материала промежуточной мезодермы формируются органы выделения, а также половые протоки. Мезодерма боковых пластинок участвует в образовании внезародышевых оболочек. Из нее также образуются сердце и кровеносные сосуды, клетки крови, гладкая мускулатура, выстилка полости тела (целома), мезодермальные элементы конечностей (за исключением поперечнополосатой мускулатуры). Мезенхима головы участвует в формировании наружных оболочек глазного яблока, мышц и соединительно-тканых компонентов головы, включая кости мозгового отдела черепа.

Дифференцировка сомита

В ходе гаструляции часть клеток мезодермы, не вошедших в состав хорды, мигрируют в боковом от нее направлении и в итоге формируют парные полосы, расположенные по бокам хорды и нервной трубки, — дорсальную (параксиальную) мезодерму. Вначале она представлена сплошным скоплением клеток. Во время нейруляции дорсальная мезодерма разделяется на блоки клеток — *сомиты* (первичные сегменты). При образовании сомитов ярко выражен кранио-каудальный градиент: первые сомиты формируются в области головы, а новые образуются позади них через равные промежутки времени (рис. 21, *В*).

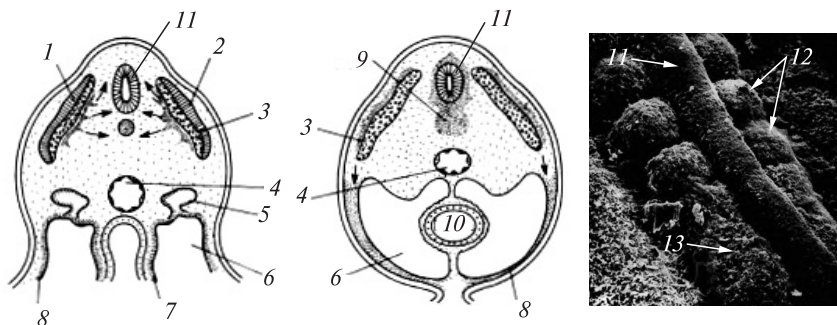


Рис. 21. Дифференцировка сомитов (по Гилберту, 1993).

Схема развития сомита у зародыша человека в начале (*А*) и конце (*Б*) 4-й недели развития; *В* — развитие сомитов у зародыша курицы;

1 — мигрирующие клетки склеротома; 2 — дерматом; 3 — миотом; 4 — спинная аорта; 5 — нефротом развивающейся почки; 6 — целом; 7 — висцеральный листок мезодермы; 8 — париетальный листок мезодермы; 9 — скопления хондроцитов, происходящих из клеток склеротома; 10 — кишка; 11 — нервная трубка;

12 — сомиты; 13 — дорсальная мезодерма

Со временем сомит будет представлен совокупностью сцепленных друг с другом клеток. При этом клетки наружного слоя будут соединены плотными контактами, а вокруг сомита образуется базальная мембрана.

В основе сегментации мезодермы лежит периодический процесс, начинающийся еще в несегментированной мезодерме. У куриного эмбриона спереди от гензеновского узелка каждые 90 мин появляется область активации определенных генов (один из них ген *c-hairy 1*), распространяющаяся вперед, вплоть до задней границы уже сегментированной мезодермы. Сзади этот участок настигает область дезактивации, поэтому первоначальная область активации сужается и в конце концов от нее остается лишь узкая полоска. Как раз к этому моменту от еще несегменти-

рованной мезодермы отделяется очередной сомит, а оставшаяся активная полоска оказывается в составе его задней половины. Процесс повторяется с четкой периодичностью при образовании каждого последующего сомита. Примечательно, что «включение» или «выключение» данной группы генов происходит независимо от действия клеток других уровней, т. е. автономно. Такие «часы сегментации» включаются в данной группе мезодермальных клеток в момент их подворачивания через гензеновский узелок в ходе гастрюляции.

В дальнейшем вентральные клетки сомита, примыкающие к хорде и нервной трубке, митотически делятся, утрачивают характерные для них эпителиальные черты и снова превращаются в мезенхимные клетки, формируя *склеротом*. Мезенхимные клетки в итоге становятся *хондроцитами*, принимающими участие в образовании осевого скелета: позвонков и развивающихся из передней части поперечных отростков ребер. После выделения склеротома оставшаяся дорсомедиальная часть сомита формирует двухслойный тяж (*дермामीотом*). Его наружный слой, *дерматом*, дает начало соединительной ткани кожи (дерме). Внутренний слой, *миотом*, возникает путем подворачивания группы клеток под зачаток дерматома (через область т. н. дорсомедиальной губы сомита) и участвует в образовании поперечнополосатой мускулатуры стенки тела и конечностей. Миотомы разрастаются в вентральном направлении и раздвигаются на дорсальную и вентральную части (рис. 21, А, Б).

В каждый миотом врастают ветви соименного спинномозгового нерва (невромера). От нерва отходят две ветви, из которых задняя входит в дорсальную, а передняя — в вентральную часть миотома. Таким образом, мышцы, происходящие от одного и того же миотома, иннервируются одним и тем же спинномозговым нервом. Мышцы, происходящие из нескольких миотомов, иннервируются несколькими нервами. Сегментированное расположение мускулатуры туловища сохраняется у низших хордовых на протяжении всей жизни, но у высших позвоночных, в том числе и у человека, сегментация значительно сглаживается вследствие значительной дифференцировки мышечных масс.

Формирование опорно-двигательного аппарата

Кости скелета могут развиваться на основе соединительной или хрящевой ткани за счет клеток мезенхимного происхождения — *остеобластов*. В связи с этим различают несколько видов *остеогенеза* (окаменения).

Эндесмальное окаменение. Происходит в соединительной ткани первичных, покровных костей, например костей мозгового отдела черепа. Первоначально рыхло расположенные мезенхимные клетки пролиферируют и образуют скопления. Одна часть клеток скопления идет на образование капилляров, в то время как другая изменяет свою форму и становится остеобластами, способными секретьровать костный матрикс. Вначале появляются

ся островки костного вещества (*точка окостенения*). При этом синтезируемый остеобластами коллагено-глюкозаминогликановый матрикс обладает способностью связывать соли кальция, поступающие в точку окостенения по капиллярам, т. е. обызвествляться. Время от времени остеобласты захватываются костным матриксом и превращаются в *остеоциты*. Из точки окостенения процесс образования кости распространяется лучеобразно во все стороны за счет наложения костного вещества по периферии. Поверхностные слои соединительной ткани остаются в виде надкостницы, со стороны которой происходит увеличение костей в толщину (рис. 22).

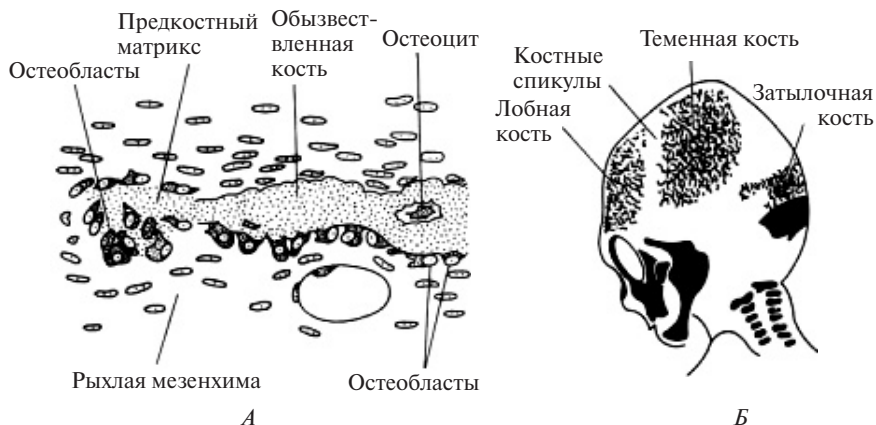


Рис. 22. Схема эндесмального окостенения (по Гилберту, 1993):
 А — образование остеобластов в мезенхиме; Б — распространение костных спикул

Перихондральное окостенение. Происходит на наружной поверхности хрящевых зачатков кости при участии надхрящницы. Сначала мезенхимный зачаток превращается в кость, сформированную хрящевой тканью, а затем за счет остеобластов надхрящницы, покрывающей хрящ, откладывается костная ткань, постепенно замещающая хрящевую и образующая компактное вещество кости.

Периостальное окостенение. Следует сразу за перихондральным остеогенезом. Связано с превращением надхрящницы в надкостницу и дальнейшим отложением костной ткани за ее (надкостницы) счет.

Эндохондральное окостенение. Происходит внутри хрящевых зачатков кости при участии надхрящницы вследствие разрушения материала хряща и замещения его новой костной тканью. Первоначально содержащие сосуды отростки надхрящницы вместе с остеобластами проникают внутрь хряща и разрушают его. Предварительно участки хряща подвергаются обызвествлению вследствие отложения солей кальция и перерождения его клеток. В результате в центре хрящевой модели кости формируется точка

окостенения, а процесс остеогенеза распространяется от центра к периферии, приводя к формированию губчатого костного вещества (рис. 23). Окостенение представляет собой функционально обусловленный процесс, поэтому начинается с наиболее нагружаемых центральных областей кости. Таким образом, остеогенез в трубчатых костях начинается в диафизе (теле), постепенно распространяясь к концам хрящевого зачатка (эпифизам).

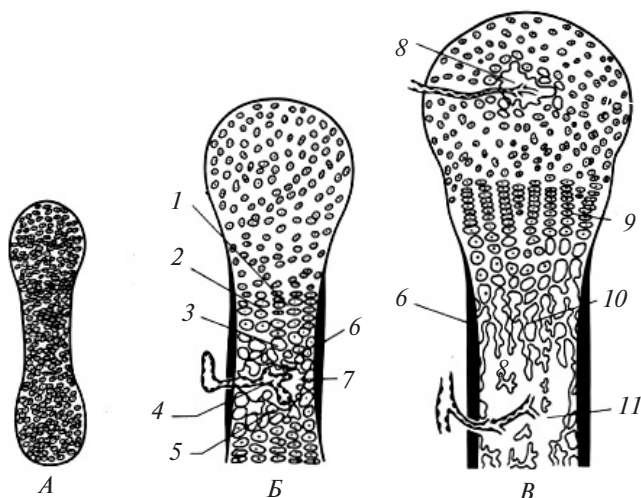


Рис. 23. Схема эндохондрального окостенения (по Гилберту, 1993): А — хрящевая «модель» кости; Б — инвазия кровеносного сосуда в центр диафиза хрящевой кости; В — формирование костного мозга и центра вторичного окостенения.

1 — зона пролиферации клеток; 2 — зона гипертрофии клеток; 3 — зона гибели клеток; 4 — инвазия сосуда; 5 — остеобласты; 6 — надкостница; 7 — остеокласты; 8 — центр эпифизарного окостенения; 9 — область активного роста; 10 — смешанные спикулы (сердцевина из обызвествленного хряща, кортекс из кости); 11 — костный мозг

Диафиз и примыкающие к нему метафизы окостеневают путем пери- и эндохондрального остеогенеза. У человека этот процесс начинается на 2-м месяце внутриутробного развития. Вторичные центры окостенения (эндохондрального) возникают в эпифизах незадолго или вскоре после рождения по мере проникновения в эти области кровеносных сосудов.

|| У взрослых людей первоначальная хрящевая ткань сохраняется на поверхности эпифиза в виде суставного хряща.

Между кальцинированной тканью диафиза и эпифизов сохраняется хрящевая *эпифизарная пластинка*, ответственная за рост кости в длину. Ее

утрата (эпифизарное слияние) происходит в конце юношеского возраста под действием высоких концентраций половых гормонов. В результате центры окостенения диафиза и эпифизов сливаются.

По мере увеличения костного вещества на периферии внутренние части кости подвергаются деструкции (резорбции) в результате деятельности особых клеток — *остеокластов*, поступающих в кость по кровеносным сосудам. Со временем почти вся эндохондральная часть диафиза рассасывается, а на ее месте формируется костномозговая полость, заселяемая кроветворными клетками, остающимися в ней на всю жизнь. Рассасыванию может подвергаться и наружный, перихондриальный слой кости, однако взамен исчезающей костной ткани со стороны надкостницы откладываются ее новые слои — кость растет в толщину.

Поперечнополосатая (скелетная) мышца развивается из многоядерных *мышечных трубочек*, возникающих путем слияния нескольких одноядерных клеток-предшественников (*миобластов*). При этом узнавание и последующее слияние миобластов друг с другом представляют собой последовательные стадии одного процесса, демонстрирующего выраженную зависимость от наличия в среде ионов кальция.

Материал миотомов идет на построение мускулатуры туловища (см. выше) и конечностей. Мышечные почки конечностей вырастают из миотомов и разделяются на два слоя, расположенные дорсально (разгибатели) и вентрально (сгибатели) по отношению к зачатку скелета конечности. Мышцы головы возникают как из головных сомитов, так и из мезодермы жаберных дуг. Из материала **I жаберной дуги** образованы жевательные мышцы и мышцы дна рта, а из мускулатуры, соответствующей **II жаберной дуге**, формируется подкожная мускулатура головы (мимические мышцы) и шеи. Висцеральная мускулатура, берущая свое начало от мезенхимы оставшихся жаберных дуг, частично редуцируется, а частично идет на образование мышц глотки и гортани или устанавливает связь с поясом верхних конечностей (трапециевидная и грудино-ключично-сосцевидная). Из головных сомитов формируются мышцы глаза, а затылочные миотомы вместе с передними туловищными миотомами участвуют в образовании мышц языка.

Формирование мочеполового аппарата

В процессе онтогенеза органы мочевой и половой систем вступают в тесные анатомические взаимодействия. Они развиваются из промежуточной мезодермы (материал сегментных ножек, нефротомов), прилегающей к мезодерме сомитов.

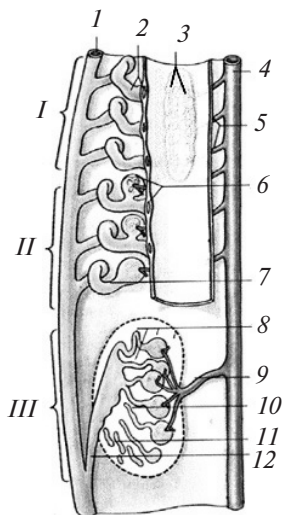


Рис. 24. Схема развития мочевой системы
(по Сапину и др., 1993):

I – предпочка, *II* – первичная почка, *III* – окончательная почка. 1 – проток первичной почки; 2 – каналцы предпочки; 3 – клубочки предпочки; 4 – аорта; 5 – сегментарные артерии; 6 – клубочки первичной почки; 7 – каналцы первичной почки; 8 – каналцы окончательной почки; 9 – почечная артерия; 10 – почечные каналцы; 11 – нефрогенная ткань; 12 – мочеточник

Мочевая система в ходе развития представлена рядом морфологических образований, последовательно сменяющих друг друга. Это три парных образования: предпочка, первичная и окончательная почки (рис. 24).

Предпочка (передняя, или головная, почка, *pronephros*) закладывается на 3-й неделе эмбрионального развития человека из нефротомов нижних шейных и верхних грудных сегментов. Она состоит из 5–8 каналцев, которые существуют 40–50 ч, а затем полностью редуцируются. Выводной проток предпочки сохраняется, становясь протоком следующей генерации почки.

Первичная почка (средняя, или туловищная, почка, вольфово тело, *mesonephros*) начинает развиваться в конце 3-й недели из нефротомов грудных и поясничных сегментов. Состоит из 25–30 сегментарных извитых каналцев.

Слепо начинающийся конец каждого каналца расширяется и образует капсулу (двустенный бокал), в которую впячивается сосудистый клубочек, формируя *почечное тельце*. Другим концом каналец открывается в бывший выводной проток предпочки, именуемый теперь *протоком первичной почки* (вольфов проток). Первичная почка является первым секреторным органом, функционирующим в течение 1–2 месяцев эмбрионального развития. В конце 2-го месяца наступает частичная редукция каналцев первичной почки, и она прекращает свою функцию.

Из сохранившихся каналцев первичной почки и ее протока формируются придаток яичка и семявыносящие пути (мужчины) или придатки яичника (женщины).

Окончательная почка (постоянная, или тазовая, почка, *metanephros*) возникает в тазовой области на 2-м месяце эмбрионального развития каудальнее первичной почки и заменяет ее начиная с 3-го месяца эмбриогенеза. Она развивается из двух мезодермальных компонентов: эпителия *зачатка мочеточника*, представляющего собой вырост протока первичной почки, и *метанефрогенной мезенхимы*. Взаимодействуя, обе ткани изменяют друг друга. Под влиянием метанефрогенной ткани зачаток мочеточника удлиняется и ветвится. Его проксимальный конец расширяется и превращается в зачаток почечной лоханки, почечных чашек и собирательных трубочек. Образующиеся ветви вызывают конденсацию мезенхимы вблизи своих верхушек, формирующую тяж, который после появления в нем полости превращается в трубку (почечные каналы или каналы нефрона). Между мочеточником и каналами почки устанавливается связь, позволяющая беспрепятственно проходить по ним различным веществам.

Закладка мочевого пузыря (7-я неделя эмбриогенеза) связана с преобразованием клоаки, представляющей общую полость, куда первоначально открываются мочевые, половые пути и задняя кишка. Она имеет вид слепого мешка, закрытого снаружи клоакальной перепонкой. Затем внутри клоаки возникает фронтальная перегородка, моче-заднекишечная перепонка, делящая клоаку на две части: мочеполовую пазуху (вентральнее) и прямую кишку (дорсальнее). После прорыва клоакальной мембраны обе части открываются наружу двумя отверстиями: мочеполовым синусом и анальным отверстием.

С мочеполовым синусом соединен аллантоис. Из его нижней части и устьев протоков первичной почки развивается дно и треугольник мочевого пузыря (2-й месяц эмбриогенеза). Из средней части аллантоиса образуется тело мочевого пузыря, а из верхней — мочевой ход, идущий от мочевого пузыря к пупку и отводящий содержимое аллантоиса (у человека к моменту рождения превращается в фиброзный тяж — срединную пупочную связку).

Стенки половых желез позвоночных происходят из висцерального листка боковой пластинки находящегося на уровне ножек сомита. У человека они появляются на 4-й неделе эмбриогенеза и располагаются с медиальной стороны возле закладок правой и левой первичных почек на протяжении от IV шейного до V поясничного сегментов тела.

Формирующаяся мочеполовая складка делится продольной бороздой на медиальную часть — половую складку — и латеральную часть — зачатки первичной почки, протока первичной почки и парамезонефрического протока.

Зачатки гонад в норме обладают способностью к развитию в двух направлениях — либо в семенник, либо в яичник. Таким образом, гонады у млекопитающих некоторое время находятся в *индифферентной стадии*, когда у них не выражены ни мужские, ни женские признаки. У человека

половая неопределенность сохраняется до 7-й недели эмбрионального развития. Сама железа на ранних стадиях своего развития представляет складку, вдающуюся в полость тела (*половая складка*, или *половой валик*). В течение индифферентной стадии эпителий полового валика пролиферирует в лежащую над ним рыхлую соединительную мезенхимную ткань. Эти эпителиальные слои формируют *первичные половые тяжи*, которые окружают первичные половые клетки (ППК), мигрирующие в гонады на 6-й неделе эмбриогенеза.

Впервые ППК можно обнаружить в желточном мешке в месте соединения задней кишки и аллантаиса. Затем они разделяются на две популяции, мигрирующие при помощи филлоподий по поверхности подстилающих клеток в правую либо левую гонаду. Потом ППК перемещаются каудально от желточного мешка через новообразованную заднюю кишку и далее вверх по дорсальной брыжейке в половой гребень (рис. 25). В процессе миграции клетки делятся, в результате их популяция увеличивается от исходных 10–100 клеток до 2500–5000 по достижении гонад.

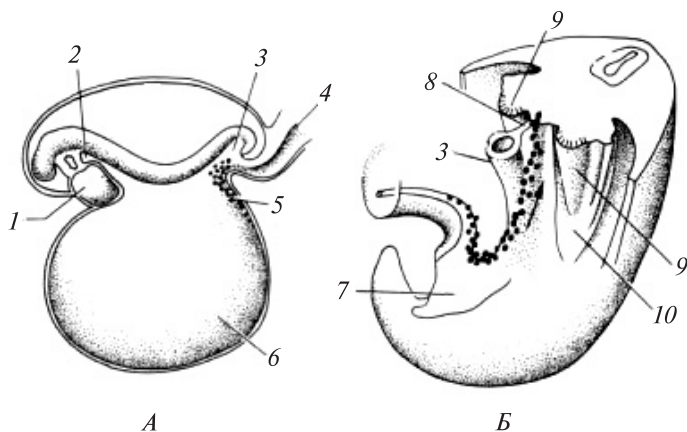


Рис. 25. Первичные половые клетки у млекопитающих (по Гилберту, 1993):

А — локализация ППК; Б — миграция ППК.

1 — сердце; 2 — передняя кишка; 3 — задняя кишка; 4 — аллантаис;

5 — первичные половые клетки (ППК); 6 — желточный мешок;

7 — клоака; 8 — дорсальная брыжейка; 9 — половой гребень; 10 — мезонефрос

Еще на 5-й неделе эмбриогенеза вдоль латерального края первичной почки и ее протока формируется борозда. Затем она углубляется, края борозды смыкаются — формируется *парамезонефрический* (мюллеров) *проток*, открывающийся в мочеполовую пазуху.

При развитии мужской половой железы первичные половые тяжи продолжают пролиферировать в течение 8-й недели, глубоко внедряясь в соединительную ткань. Они сливаются, формируя сеть внутренних половых тяжей, а на дистальном конце образуется более тонкая сеть семенника. Со временем тяжи семенника утрачивают связь с поверхностным эпителием и отделяются от него белочной оболочкой. В результате половые клетки оказываются в тяжах семенника (рис. 26).

|| Полость в тяжах появляется только в период полового созревания, когда они преобразовываются в семенные каналцы, а ППК приступают к сперматогенезу.

Из семенника спермии транспортируются через сеть семенника в семявыносящие каналцы, которые, будучи остатками первичной почки, связывают семенник с вольфовым протоком. У самцов вольфов проток дифференцируется в семявыносящий, соединяющий семенник с мочеиспускательным каналом, а также в семенной пузырек.

В процессе развития интерстициальные мезенхимные клетки семенника дифференцируются в клетки Лейдига, а клетки тяжей семенника — в клетки Сертоли. У эмбрионов мужского пола парамезонефротический проток практически полностью редуцируется.

Предстательная и бульбоуретральные железы развиваются из эпителия формирующегося мочеиспускательного канала.

|| В процессе развития семенники (яички) смещаются в каудальном направлении (опускание яичек). К 3-му месяцу эмбриогенеза яичко находится в подвздошной ямке, к 6-му подходит ко внутреннему паховому кольцу, а на 7–8-м месяце проходит через паховый канал.

У женских особей половые клетки располагаются на поверхности гонад. Первичные половые тяжи женского организма дегенерируют. Вскоре после этого герминативный эпителий продуцирует новый набор половых тяжей, остающихся на наружной поверхности органа и не проникающих в мезенхиму — *кортикальные половые тяжи*. Затем они распадаются на кластеры, окружающие одну или несколько ППК, — формируется примордиальный фолликул яичника. Мезенхимные клетки яичника дифференцируются в клетки теки фолликула. В дальнейшем образуется корковое и мозговое (в него прорастают кровеносные сосуды и нервы) вещество яичника.

|| В процессе развития яичники также опускаются, но на значительно меньшее, по сравнению с семенниками, расстояние. Опускание яичников сопровождается изменением топографии маточных труб, занимающих теперь горизонтальное положение.

ИНДИФФЕРЕНТНЫЕ ГОНАДЫ

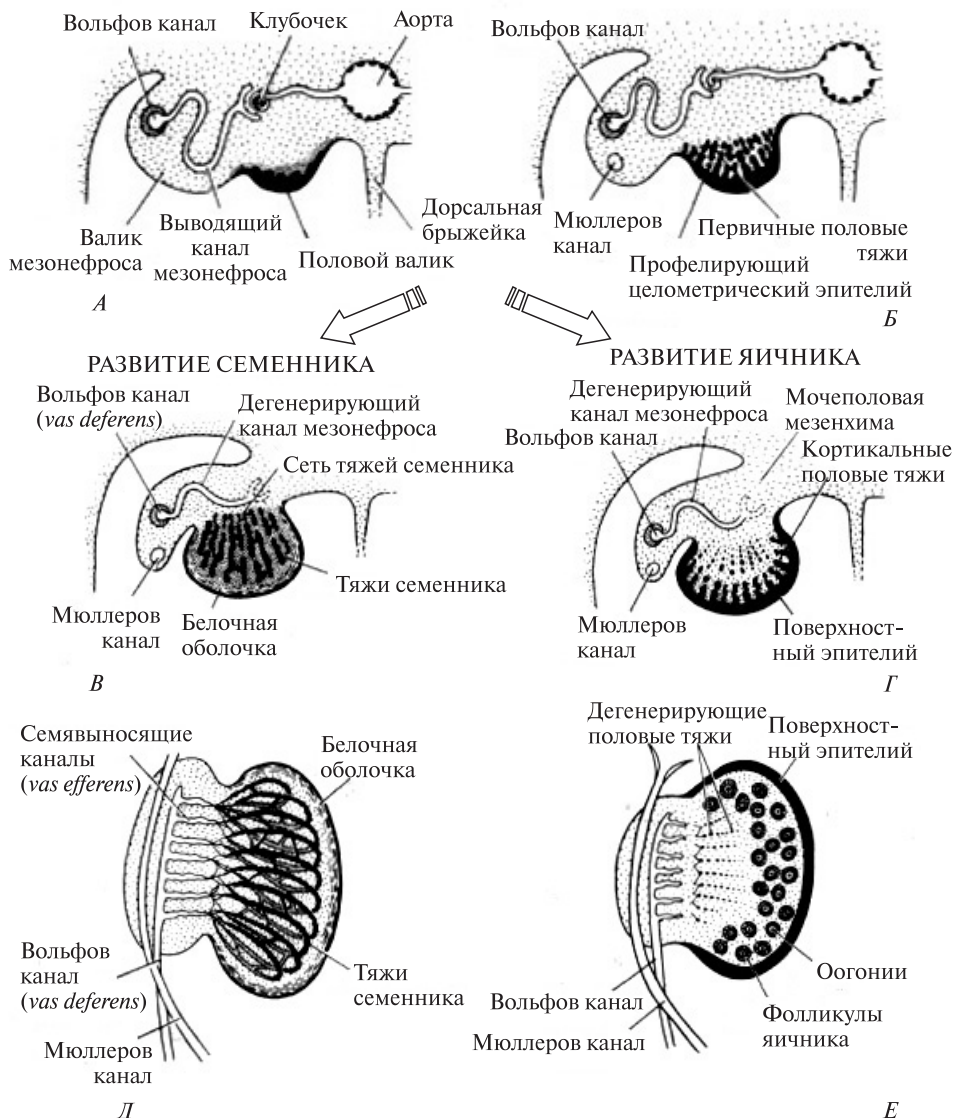


Рис. 26. Дифференцировка гонад у человека (по Гилберту, 1993):
 А – 4 недели; Б – 6 недель; В, Г – 8 недель; Д – 16 недель; Е – 20 недель

У эмбрионов женского пола вольфов канал дегенерирует, а парамезонефрические (мюллеровы) протоки дают начало маточным трубам (проксимальные части), матке и проксимальному отделу влагалища (сросшиеся дистальные части). Дистальный отдел влагалища и его преддверие образуются из мочеполовой пазухи (рис. 27).

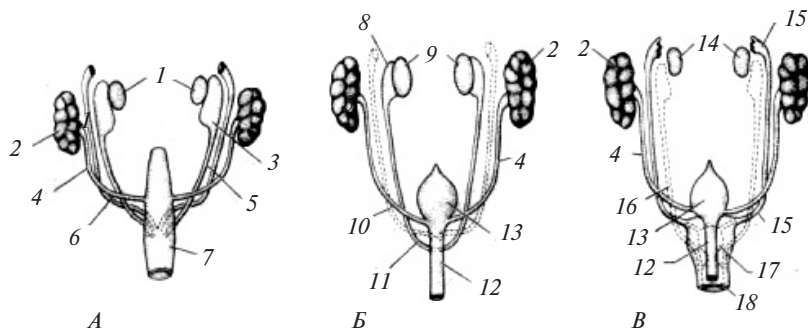


Рис. 27. Схема развития гонад и их протоков у млекопитающих (по Гилберту, 1993):

А — до половой дифференцировки; Б — мужская особь; В — женская особь.

1 — гонады; 2 — окончательная почка; 3 — первичная почка; 4 — мочеточник; 5 — вольфов канал; 6 — мюллеров канал; 7 — клоака; 8 — придатки семенника; 9 — семенники; 10 — дегенерировавший мюллеров канал; 11 — семявыносящий проток (вольфов канал); 12 — мочеиспускательный канал; 13 — мочевого пузыря; 14 — яичники; 15 — маточные трубы (мюллеров канал); 16 — дегенерировавший вольфов канал; 17 — матка; 18 — влагалище

Наружные половые органы начинают закладываться из клеток мезенхимы на 3-м месяце внутриутробного развития кпереди от клоакальной мембраны в виде *полового бугорка*. В основании бугорка находится мочеполовая борозда, ограниченная с двух сторон *половыми складками*.

По обеим сторонам от полового бугорка и половых складок формируются *половые валики* — возвышения кожи и подкожной клетчатки. В дальнейшем из этих индифферентных закладок развиваются наружные мужские или женские половые органы.

Формирование сердечно-сосудистой системы

Расположенная вентральнее ножек сомитов мезодерма боковых пластинок разделяется на *париетальный* и *висцеральный* листки, соответственно подстилающий покровный эпителий и лежащий над энтодермой. Между этими двумя слоями образуется вторичная полость тела (*целом*), простирающаяся от будущего шейного отдела до заднего конца тела. В последующем соматическая мезодерма формирует складки, раз-

деляющие целом на отдельные полости: плевральную, перикардальную и перитонеальную.

Развитие внезародышевых оболочек было подробно рассмотрено во 2-й части данного курса лекций (см. Маслова Г. Т., Сидоров А. В. Биология развития: основы сравнительной эмбриологии: курс лекций. Минск: БГУ, 2009. 96 с).

Производными висцерального листка мезодермы боковых пластинок являются сердце, кровеносные сосуды и клетки крови. Для нормального развития эти закладки нуждаются в контакте с энтодермой.

Изначально **сердце** закладывается в переднем отделе тела и лишь затем перемещается в область груди. У человека оно развивается в виде парной закладки на стадии 1–3 сомитов (17-й день развития). Презумптивные клетки сердца, сохраняя тесный контакт с энтодермой, начинают мигрировать из боковых участков мезодермы, когда зародыш достигнет возраста всего 6–7 часов. Достигнув передней области зародыша, прекратившие дальнейшую миграцию клетки претерпевают дифференцировку. Парные зачатки сердца превращаются в трубки с двойными стенками: внутренней (*эндокардом*) и наружной (*эпимиокардом*). Затем вследствие обособления передней кишки две трубки сердца сближаются и сливаются вместе, соединяя эпимиокард, а затем и эндокард в одну трубку (камеру). К этому времени парные целомические камеры объединяются, образуя перикардальную полость.

Неслившиеся задние участки эндокарда становятся отверстиями желточных вен сердца, предназначенных для переноса питательных веществ из желточного мешка в венозный синус, а оттуда в предсердный отдел сердца.

Простое трубчатое сердце спереди переходит в луковицу сердца, а сзади — в венозный синус. Передний конец простого трубчатого сердца является артериальным, а задний — венозным. Средний отдел трубчатого сердца растет и изгибается в виде петли в вентральном направлении. После формирования **S-образной петли образуется сигмовидное сердце**. Предсердия отделяются от желудочков предсердно-желудочковой бороздой. Общее предсердие охватывает сзади артериальный ствол и сообщается с желудочком узким предсердно-желудочковым каналом. Возникающие в его стенках дорсальное и вентральное утолщения лежат в основе развития клапанов сердца. Расположенные в устье артериального ствола эндокардиальные валики превращаются в полулунные клапаны аорты и легочного ствола.

Деление сердца на левую и правую половины начинается с образования перегородки предсердий (4-я неделя эмбриогенеза) за счет слияния первичной (берущей начало от внутренней поверхности общего предсердия) и вторичной (берущей начало от верхнезадней стенки общего

предсердия) *межпредсердных перегородок*. Перегородка предсердий имеет в середине *овальное отверстие*, предназначенное для переброса крови, поступающей по нижней полой вене, из правого предсердия в левое, минуя малый круг кровообращения. *Межжелудочковая*, полностью отделяющая правый желудочек от левого, и *аортолегочная*, разделяющая восходящую часть аорты от легочного ствола, перегородки образуются на 8-й неделе эмбриогенеза. Венозный синус сердца суживается и вместе с редуцировавшейся левой общей кардиальной веной превращается в венечный синус сердца, впадающий в правое предсердие (рис. 28).

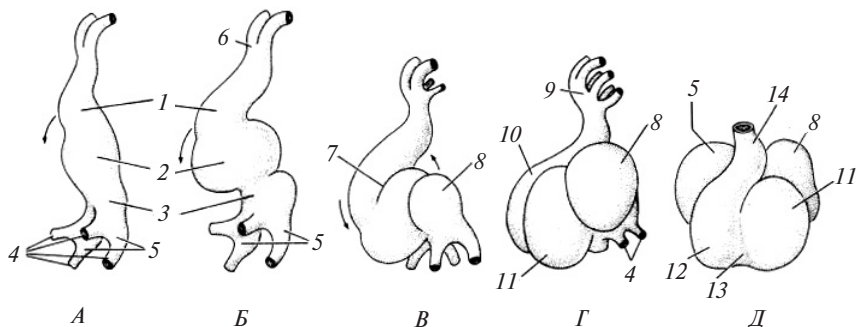


Рис. 28. Формирование сердца у человека (по Гилберту, 1993):

А – Д – последовательные стадии процесса (3-я неделя эмбриогенеза)

1 – луковичка сердца; 2 – желудочек; 3 – предсердия; 4 – желточные вены;

5 – венозный синус; 6 – корни аорты; 7 – бульбовентрикулярная борозда;

8 – левое предсердие; 9 – корни аорты; 10 – луковичка сердца; 11 – левый желудочек;

12 – правый желудочек; 13 – межжелудочковая борозда; 14 – артериальный ствол

Пulsация сердца начинается еще с момента слияния парных зачатков. Водителем ритма являются клетки венозного синуса. Сердечная мышца отличается от скелетной тем, что миобласты здесь не сливаются и не образуют мышечные волокна – клеточное строение сохраняется на протяжении всей жизни.

Кровеносные сосуды развиваются исключительно из мезенхимы. Они закладываются в виде не связанных друг с другом *кровенных островков* – клеточных ангиогенных скоплений, внутри которых впоследствии образуются просветы. Затем отдельные трубочки сливаются в рыхлую сеть. Клетки внутренней стенки трубок превращаются в эндотелиальные, а клетки наружной – в гладкомышечные клетки. Между этими слоями располагается базальная мембрана. Формирование капиллярной сети может происходить за счет преобразования мезодермальных *ангиобластов* непосредственно в капилляры, соединяющихся затем с выростами главных сосудов, либо вследствие проникновения существующих кровеносных

сосудов между клетками того или иного органа (характерно для ткани мозга, почек и зачатков конечностей).

У зародыша человека на 3-й неделе развития от артериального ствола сердца отходят две вентральные аорты, соединяющиеся при помощи 6 пар аортальных дуг (жаберных артерий) с начальными отделами правой и левой дорсальных аорт. Первая, вторая и пятая аортальные дуги вскоре редуцируются. Третья пара трансформируется в сонные артерии, четвертая правая дуга образует проксимальный участок подключичной артерии, а левая дуга — дугу аорты, шестая пара аортальных дуг преобразуется в легочные артерии. Отходящая от дуги аорты левая подключичная артерия развивается из межсегментарной дорсальной артерии (рис. 29).

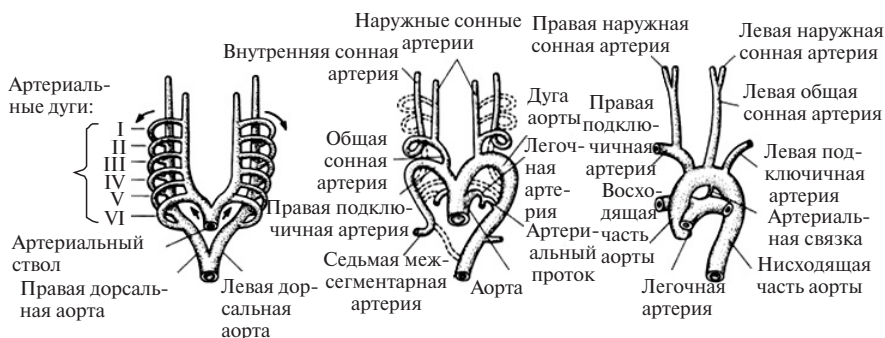


Рис. 29. Развитие артериальных дуг у зародыша человека (по Гилберту, 1993)

У зародыша млекопитающих пища и кислород поступают от материнского организма через *пупочную вену*, соединяющую зародыш с плацентой. Продукты обмена возвращаются по отходящим от каудальной части брюшной аорты *пупочным артериям*, следующим вдоль аллантаоиса и впадающим в плаценту.

Поступающая по пупочной вене насыщенная кислородом кровь попадает в нижнюю полую вену (напрямую, через венозный (аранциев) проток, или опосредованно, после прохождения через печень и печеночные вены), а затем в правое предсердие. Оттуда она через овальное отверстие достигает левого предсердия и через него — левого желудочка, выбрасывается в аорту и далее — в большой круг кровообращения. Кровь из верхней полых вен поступает в правое предсердие, а затем в правый желудочек. Поскольку легкие у плода находятся в спавшем состоянии, сопротивление их сосудистого русла велико. В результате большая часть крови из легочного ствола по артериальному (боталлову) протоку поступает в аорту, где смешивается с порциями крови, изначально поступившими в сердце по нижней полых венах. Поскольку артериальный проток

впадает в аорту дистальнее места отхождения сосудов, кровоснабжающих органы головы и верхних конечностей, эти структуры получают более насыщенную кислородом кровь из левого желудочка (рис. 30).

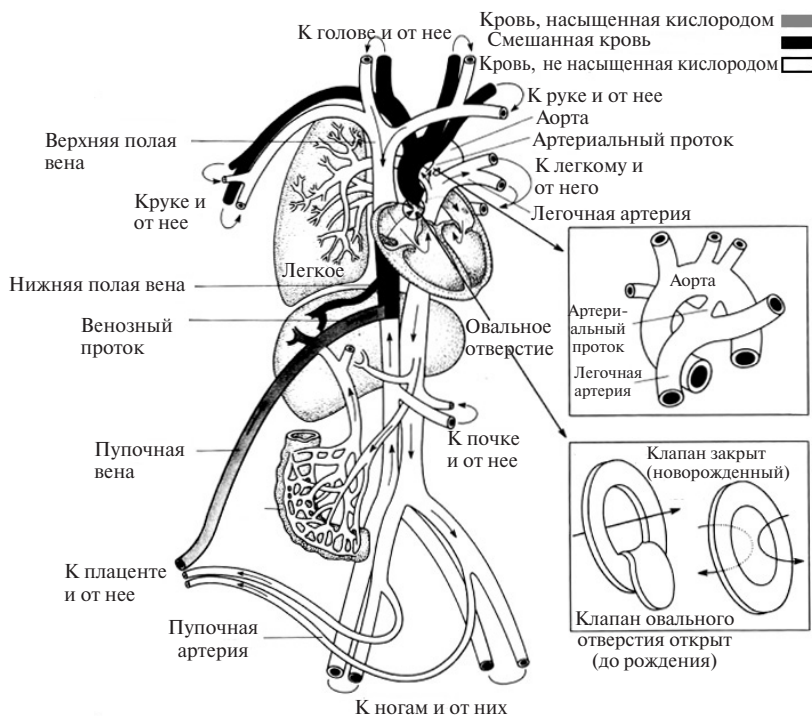


Рис. 30. Кровообращение плода и его изменение при рождении (по Гилберту, 1993)

После рождения вследствие перевязки пупочных сосудов во время родов давление в сосудистом русле плода повышается, увеличивается парциальное давление CO_2 . Это приводит к возбуждению дыхательного центра, первому вдоху и расправлению легких ребенка. В результате сопротивление сосудов малого круга падает, а легочный кровоток возрастает. Давление в легочном стволе снижается, а в аорте и левом предсердии — возрастает (вследствие добавочного притока крови по легочным венам). В результате клапан овального отверстия прижимается к межпредсердной перегородке, а овальное окно перестает функционировать. Кровоток в артериальном протоке направляется противоположным образом, а затем в результате постепенного сокращения окружающих его мышечных волокон и вовсе прекращается.

|| Примерно через неделю после рождения кровоснабжение у ребенка осуществляется так же, как у взрослого.

Клеточный состав **крови** постоянно меняется даже у взрослых. Источником непрерывного формирования новых клеток служат кроветворные *стволовые клетки*. У млекопитающих они мигрируют в костный мозг первоначально из желточного мешка, где и сохраняются в течение всей жизни.

|| Ход гемопоэза подробно рассматривается в курсе гистологии и цитологии.

Развитие конечностей

Конечности у позвоночных развиваются из мезенхимных клеток, выселившихся из париетального листка мезодермы боковых пластинок и покровной эктодермы. У зародышей амниот вначале формируются длинные складки, растянутые в передне-заднем направлении (вольфовы гребни). Их средняя часть рассасывается, а из передних и задних концов развиваются соответственно передние и задние конечности. Почка конечности образуется в результате координированных событий, важнейшим из которых является миграция клеток мезенхимы и их пролиферация, а также изгибание эктодермы. Мезенхима боковой пластинки образует скелет, а мезенхима миотомов сомитов дает начало мышцам конечности. Соединительная ткань конечности происходит от клеток нервного гребня. В почке конечности выделяют три области, имеющие значение для формирования ее трехмерной структуры: *апикальный эктодермальный гребень* (АЭГ), лежащая под ним в дистальной части зачатка *транзитная зона* (ТЗ) и расположенная на заднем краю почки *зона поляризующей активности* (ЗПА). В области АЭГ экспрессия генов, предопределяющих дорсальную и вентральную судьбу покровов будущей конечности, происходит еще на стадии, предшествующей образованию почки конечности под влиянием сигналов, исходящих от мезодермы. Основная функция АЭГ состоит в поддержании высокого пролиферативного статуса мезенхимы транзитной зоны, отвечающей за спецификацию проксимодистальной оси конечности. Зона поляризующей активности отвечает за экспрессию гена *shh*, что является пусковым звеном процесса спецификации и формирования передне-задней оси конечности.

|| Буквально каждый шаг дифференцировки конечностей у позвоночных сопровождается экспрессией либо подавлением экспрессии определенных генов. Взаимодействие продуктов этих генов как между собой, так и с имеющимися в ткани белковыми факторами лежит в основе формирования этих закладок.

Контрольные вопросы

1. Производные жаберных карманов и жаберных дуг.
2. Дифференцировка передней, средней и задней кишки.
3. Развитие органов дыхания.
4. Производные сегментированной мезодермы (сомитов).
5. Виды остеогенеза.
6. Развитие поперечнополосатой мускулатуры.
7. Генерации выделительных органов: предпочка, первичная и окончательная почки.
8. Развитие мужских и женских половых органов.
9. Образование сердца и кровеносных сосудов.
10. Формирование парных конечностей.

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА КЛЕТОК В ОНТОГЕНЕЗЕ

Каждый многоклеточный организм представляет собой совокупность специализированных клеток. Современная гистология выделяет около 210 типов дифференцированных клеток, из которых более 60 % возникают из различных эмбриональных эпителиев. Число типов дифференцированных клеток возрастает в ходе эволюции.

С учетом продуцирующих антитела клеток иммунной системы (В-лимфоциты) общее количество типов дифференцированных клеток в организме высших позвоночных может превышать миллион.

Основные понятия

Под **дифференцировкой** понимается процесс развития специализированных клеточных типов из оплодотворенной яйцеклетки. Ей предшествует **детерминация** — процесс определения судьбы данной части зародыша. Части зародыша, судьба которых еще не определена, называются *недетерминированными*, части с уже определенным путем развития — *детерминированными*.

Если «детерминация» относится преимущественно к ранним эмбриональным закладкам, то «коммитация» — к отдельным клеткам, судьба которых определяется на сравнительно поздних стадиях развития.

Потенция некоторой части зародыша — то, что она может дать при любых условиях. При этом *проспективные потенции* — это потенции, которые могут осуществиться в будущем при определенных условиях, а *проспективные* (презумптивные) *значения* — это то, что данная часть дает при нормальных условиях развития. Очевидно, что проспективная потенция части зародыша шире ее проспективного значения. Фактически детерминация — это процесс ограничения проспективных потенций до проспективных значений.

Тотипотентная эмбриональная клетка (закладка) может дать начало всем клеточным типам взрослого организма, *мультипотентная* — мно-

гим, но не всем клеточным типам, *унипотентная* обладает лишь одним направлением развития, т. е. она окончательно детерминирована. *Эквивалентными* (эквивалентными) называют закладки, обладающие одинаковыми наборами потенциалов.

В более широком смысле под дифференцировкой понимают постепенное (на протяжении нескольких клеточных циклов) появление все больших различий и направлений специализации между клетками, происшедшими из более или менее однородных клеток одного исходного зачатка. Первые химические и морфологические различия между клетками, обуславливаемые самим ходом эмбриогенеза, обнаруживаются в период гаструляции. Зародышевые листки и их производные являются примером ранней дифференцировки, приводящей к ограничению потенциалов клеток зародыша. Можно выделить целый ряд признаков, которые характеризуют степень дифференцированности клеток. Так, для недифференцированного состояния характерны относительно крупное ядро, высокое ядерно-цитоплазматическое отношение, диспергированный хроматин, хорошо выраженное ядрышко, многочисленные рибосомы, интенсивный синтез РНК, высокая митотическая активность и неспецифический метаболизм. Все эти признаки изменяются в процессе дифференцировки, характеризующей приобретение клеткой специализации. Процесс, в результате которого отдельные ткани в ходе дифференцировки приобретают характерный для них вид, называют *гистогенезом*. Таким образом, дифференцировка клеток, гистогенез и органогенез совершаются в совокупности, причем в определенных участках зародыша и в определенное время, что указывает на координированность и интегрированность эмбрионального развития.

В значительной мере с момента одноклеточной стадии зиготы развитие из нее организма определенного вида уже жестко предопределено. Всем известно, что из яйца птицы развивается птица, а из яйца лягушки — лягушка. Правда, фенотипы организмов всегда различаются и могут быть нарушены до степени гибели или возникновения порока развития. Требуется понять, каким образом клетки, обладающие чаще всего одинаковыми кариотипом и генотипом, дифференцируются и участвуют в гисто- и органогенезе в необходимых местах и в определенные сроки соответственно целостному «образу» данного вида организмов.

Дифференциальная активность генов

В настоящее время общепризнанной является точка зрения Т. Моргана, который, опираясь на хромосомную теорию наследственности, предположил, что дифференцировка клеток в процессе онтогенеза является результатом последовательных реципрокных (взаимных) влия-

ний цитоплазмы и меняющихся продуктов активности ядерных генов, т. е. идея о *дифференциальной экспрессии генов*, как основном механизме цитодифференцировки. Собрано достаточно доказательств того, что в большинстве случаев соматические клетки организмов несут полный диплоидный набор хромосом, а генетические потенции ядер соматических клеток также полностью сохраняются, т. е. гены не утрачивают потенциальной функциональной активности. О сохранении генетических потенций ядер можно судить по результатам опытов (60–70 годы XX века) по пересадке ядер соматических клеток в яйцеклетку у животных (Дж. Гердон, США). Используя африканскую шпорцевую лягушку (*Xenopus laevis*), он в небольшом проценте случаев получил развитие взрослой особи из энуклеированной, т. е. лишенной ядра, яйцеклетки, в которую пересаживал ядро из эпителиальной клетки кожи лягушки или кишечника головастика (рис. 31). Для доказательства того, что в развитии зародыша участвует пересаженное ядро соматической клетки, применили генетическое маркирование.

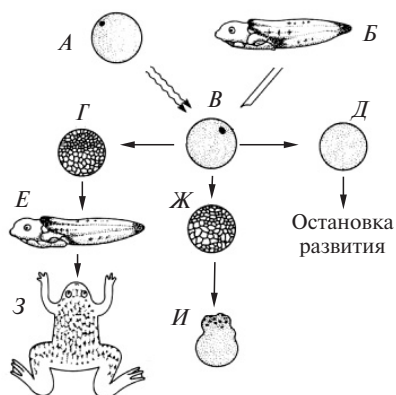


Рис. 31. Схема опыта Дж. Гердона (по Гилберту, 1993):

А — неоплодотворенное яйцо *Xenopus* дикого типа (с 2 ядрышками); Б — головастики *Xenopus* (линия с 1 ядрышком); В — трансплантация ядра из клетки кишечника головастика в энуклеированное яйцо (хромосомы разрушены ультрафиолетовым облучением); Г, Ж — образование бластулы; Д — отсутствие делений; Е — головастики; З — взрослая лягушка (линия с 1 ядрышком); И — аномальный зародыш

Главный вывод этого опыта — наследственный материал соматических клеток способен оставаться полноценным не только в количественном, но и в функциональном отношении. Основная идея заключается в избирательной проявляемости генов в признак или в дифференциальной экспрессии генов. Опыты Дж. Гердона обнаружили и другие важнейшие закономерности. Во-первых, решающее значение взаимодействия цитоплазмы и ядра в жизнедеятельности клеток и развитии организма. Во-вторых, было показано, что чем старше стадия зародыша-донора, из клеток которого брали ядро для пересадки, тем в меньшем проценте случаев развитие оказывалось полностью завершенным, т. е. достигало

стадий головастика, а затем лягушки. В большинстве случаев развитие останавливалось на более ранних стадиях. Анализ этих зародышей показал множество хромосомных аномалий в их ядрах, неспособность ядер дифференцированных клеток к восстановлению синхронной репликации ДНК.

Способы детерминации

Выделяют два типа (способа) детерминации — *автономную* и *зависимую*. Первая из них обусловлена материнскими цитоплазматическими факторами, вырабатываемыми в период оогенеза под контролем генов материнского организма, и достигается в результате неравномерного распределения в ооците транскрипционных факторов (*цитоплазматическая сегрегация*). Вторая устанавливается с помощью межклеточных взаимодействий вследствие передачи сигнала от одних клеток и детектирования сигнала другими клетками эмбриона, побуждая их специфицироваться в определенном направлении.

Материнские цитоплазматические факторы существуют непродолжительное время и обеспечивают лишь начальную поляризацию зародыша и формирование нескольких типов клеточных линий, т. е. используются при формировании генерального плана строения животного. Вместе с тем у многих представителей животного мира (т. н. организмы с *детерминированным* или *мозаичным развитием*) автономная спецификация лежит в основе формирования частных клеточных систем.

Зависимая (прогрессивная) детерминация обусловлена внешними сигналами и происходит практически на всех этапах онтогенеза, нередко обнаруживаясь уже в период дробления. Она характерна для животных с *регулятивным* развитием. Важно понимать, что удельное значение автономной и зависимой спецификации может варьировать у представителей разных групп животных, но оба способа всегда сосуществуют у всех многоклеточных. Среди животных с детерминированным развитием преобладают представители первичноротых (гребневики, круглые и кольчатые черви, моллюски, из вторичноротых — асцидии), а среди животных с регулятивным развитием — вторичноротые организмы (иглокожие, хордовые, из первичноротых — кишечнополостные).

В историческом аспекте становление представлений об автономной и зависимой детерминации можно рассматривать как развитие гипотез *преформизма* и *эпигенеза* соответственно. Согласно идеям преформизма считалось, что все органы взрослого организма в миниатюре представлены в спермии или яйце, а зародышевое развитие — это лишь рост существующих структур, а не формирование новых. Эта гипотеза позволяла объяснить

постоянство морфологии каждого типа, но была совершенно бесполезна для объяснения случаев изменчивости (рождение детей с признаками, «промежуточными» между признаками родителей) или нарушения развития (появление детей с отклонениями у нормальных родителей). Развитие органов из недифференцированных, не имеющих во взрослом состоянии аналогов тканей было продемонстрировано К. Ф. Вольфом (эпигенетический характер развития). Гипотеза эпигенеза удовлетворительно толковала изменчивость организмов и находилась в прямом соответствии с результатами наблюдений за формированием органов, но требовала привлечения понятий вроде «жизненная энергия» для объяснения создания нового организма в каждом последующем поколении. Современная эмбриология во многом связана с попыткой одновременного объяснения постоянства видов и эпигенетического характера эмбриогенеза. Хотя ответ на вопрос, почему в ходе развития происходит закономерная смена форм и структур, остается до сих пор без ответа.

Подавляющее большинство данных по регуляции онтогенеза получены в ходе экспериментального исследования эмбрионального развития модельных объектов.

Автономная детерминация

Развитие многих организмов соответствует представлению о зародыше как «мозаике самодифференцирующихся частей», конструируемой на основе информации, заложенной в цитоплазме ооцита.

Цитоплазматическая спецификация. У оболочников цитоплазма оплодотворенного яйца сегментируется на различные по окраске области, распределяющиеся по разным бластомерам. Проследив судьбу каждого бластомера у зародыша асидии (*Styela partita*), E. Conklin (1905) показал, что каждая окрашенная область имеет свою судьбу. Опыты по изоляции бластомеров 8-клеточного зародыша на 4 части (Reverbery & Minganti, 1946) показали, что из каждой пары бластомеров формируются определенные структуры (рис. 32).

Исключение составила развивающаяся нервная система, для формирования которой требовалось взаимодействие 2 передних квадрантов, каждый из которых по отдельности не в состоянии дать начало нервным клеткам. Это указывает на наличие индукционных взаимодействий даже у организмов со строго детерминированным развитием. В приведенном примере детерминация областей, ответственных за формирование нейральных структур, происходит только на стадии 64-клеточного зародыша (прогрессивная детерминация).

В 1973 г. J. Whittaker получил биохимические доказательства цитоплазматической сегрегации тканевых детерминант. Ацетилхолинэсте-

разная активность была выявлена только у задней вегетативной пары blastomeres, дающих начало мышечной ткани. Удаление этих клеток приводит к тому, что из оставшихся blastomeres развивается зародыш, лишенный мышц и не обнаруживающий холинэстеразной активности.

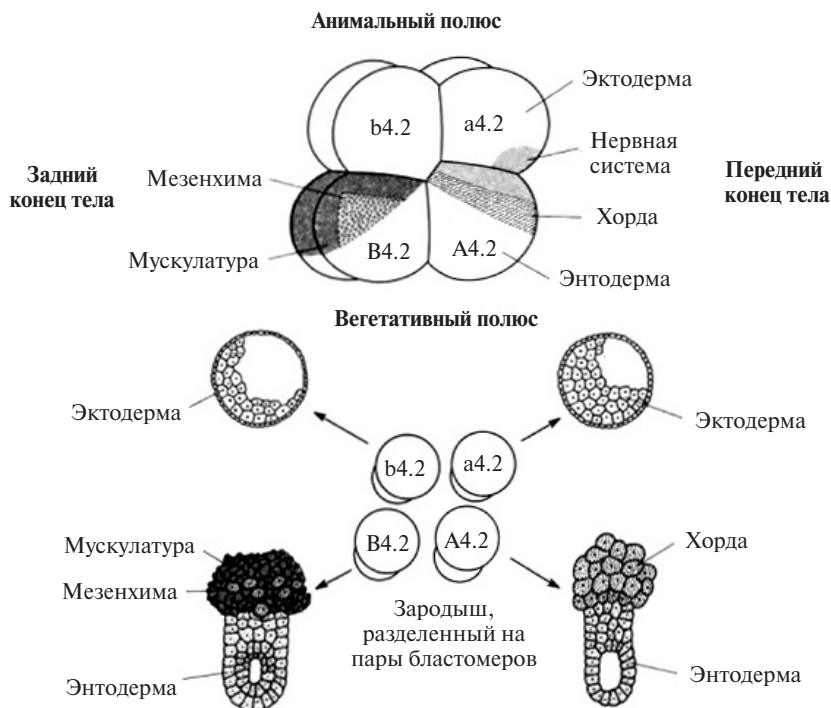


Рис. 32. Мозаичная детерминация у оболочников (по Гилберту, 1993)

Изучение окрашенных на присутствие холинэстеразы зародышей на стадии 1, 2, 4, 8, 32, 64 blastomeres показало присутствие данного фермента только у потомков задних вегетативных blastomeres.

Цитоплазматическая локализация. Мозаичное развитие характерно и для моллюсков. В этом случае морфогенетические детерминанты обнаруживаются в специфической области ооцита. Работы Е. Wilson (1904) по изоляции ранних blastomeres моллюска *Patella coerulea* показали, что их дифференцировка происходила в соответствии с проспективным значением, они претерпевали то же количество делений, в то же время, что и эти же blastomeres в составе интактного зародыша. Такое развитие становится возможным вследствие распределения морфогенетических детерминант. В частности, у моллюсков материал т. н. полярной лопасти,

выроста, появляющегося перед первым делением дробления, полностью попадает в D бластомер, обеспечивая развитие производных мезодермы и спецификацию дорсовентральной оси зародыша.

Цитоплазматическая локализация детерминантов половых клеток. Наиболее широко распространены морфогенетические факторы, ответственные за детерминацию половых клеток. Еще Т. Бовери описал (1910) элиминацию хромосом (*диминуцию хроматина*) и разделение линии соматических (потомки бластомеров, в которых произошла диминуция) и половых (происходят от бластомеров, сохранивших полный набор генов) клеток. У насекомых полярная цитоплазма заднего полюса яйца содержит полярные гранулы. Ядра, мигрировавшие в эту область после дробления, участвуют в образовании области клеточной бластодермы, из которой в последующем разовьются первичные половые клетки зародыша (рис. 33), в то время как большая часть оставшихся после дробления ядер утрачивает часть хромосом (у галлицы *Wachtiella persicariae* — 32 из 40 исходных). Более того, оказалось, что у дрозофилы полярная цитоплазма способна детерминировать развитие любого ядра по пути половых клеток.

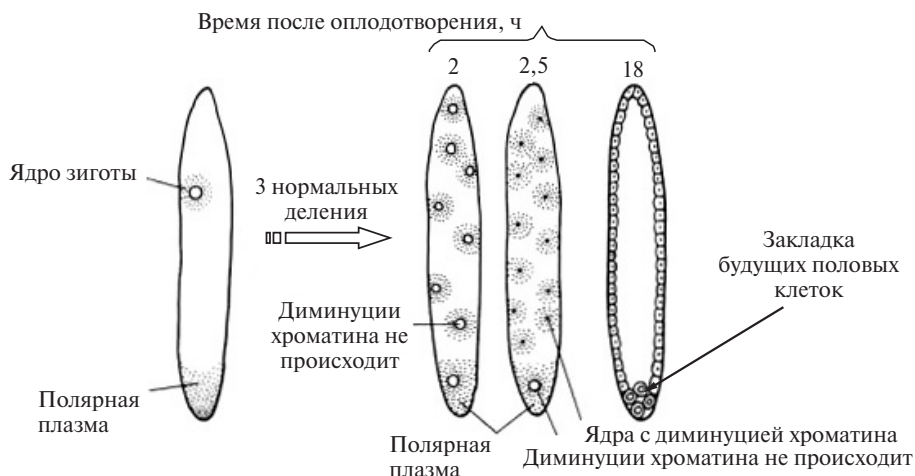


Рис. 33. Сегрегация линии половых клеток и диминуция хроматина у галлицы (*Wachtiella persicariae*) (по Гилберту, 1993)

Схожие данные были получены и в отношении амфибий, у которых материал вегетативной области зиготы включается в предшественники половых клеток.

На молекулярном уровне морфогенетические детерминанты реализуют свое действие в качестве факторов, регулирующих и/или модулирующих транскрипцию, а их перенос в ту или иную часть яйца опосредуется внутриклеточной системой транспорта (белки цитоскелета, динеин, кинезин).

Зависимая детерминация

Выдвинутая в 80-х гг. XIX в. А. Вейсманом гипотеза зародышевой плазмы предполагала полную независимость линии половых клеток от соматических. Одним из следствий гипотезы было утверждение, что уже первое дробление разделяет зародыш на правую и левую половины, распределяя соответствующим образом детерминанты право- и левосторонности. Немецкий эмбриолог В. Ру показал (1888), что если у зародыша лягушки, находящегося на стадии двух бластомеров, при помощи горячей иглы разрушить один бластомер, то из оставшегося развивается половинная нейрула, содержащая полный набор органов правой или левой стороны тела (рис. 34). В результате был сделан вывод о мозаичном характере развития, когда каждая клетка получает свой набор детерминантов и соответственно этому дифференцируется.

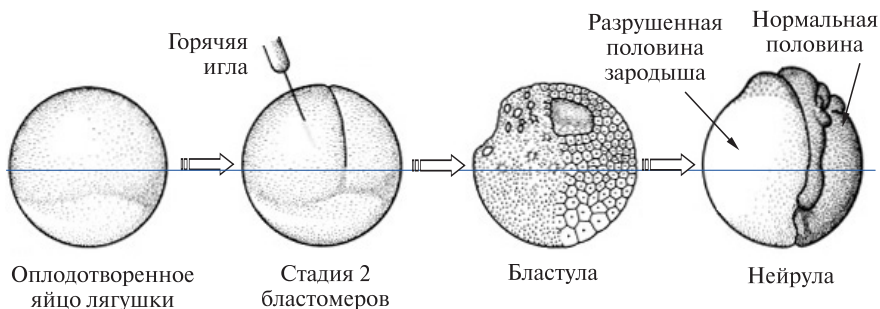


Рис. 34. Схема опыта В. Ру (по Гилберту, 1993)

Спустя несколько лет схожие опыты по изоляции бластомеров (на этот раз в качестве объекта исследования использовали морских ежей) были проведены Г. Дришем (1891). Полного разделения бластомеров удалось достичь, помещая зародыши в декальцинированную морскую воду и слегка их встряхивая. При этом каждый из двух бластомеров двухклеточного зародыша развивался в полную личинку. Даже в случае использования отдельных бластомеров, изолированных из 4- или 8-клеточных зародышей, можно было наблюдать нормальное развитие особи.

В результате дробления каждый из 2 изолированных бластомеров формирует открытую с внутренней стороны «полубластулу», замыкающуюся затем в шар. Развивающаяся из него личинка обладала всеми свойственными ей структурами, но была вдвое меньших размеров по сравнению с нормальной.

Таким образом, было показано, что некоторая часть зародыша может дать целостный организм нормальной структуры. Это явление было

названо *регуляционным развитием* или *эмбриональной регуляцией*. Из его наличия можно сделать следующие выводы. Во-первых, эмбриональная регуляция возможна лишь при наличии мульти- (тоти-) потентности клеток зародыша. Во-вторых, «*перспективное значение каждого элемента системы есть функция его положения в целом*» (закон Дриша).

Согласно А. Вейсману и В. Ру перспективная потенция и перспективная судьба blastomeres должны быть одинаковы. В 1910 г. J. McClendon показал, что изолированные blastomeres лягушки ведут себя так же, как изолированные blastomeres морского ежа, а мозаичное развитие в опытах В. Ру явилось артефактом, обусловленным влиянием разрушенного, но не отделенного blastomere на соседнюю клетку.

Оказалось, что и у морского ежа blastomeres не обладают абсолютной эквивалентностью (не говоря уже о животных с мозаичным развитием, у которых регулирующие взаимодействия клеток сведены к минимуму). Опыты С. Герстадиуса (20–30 гг. XX в.) показали, что развитие разделенных пополам 8-клеточных зародышей морского ежа зависит от характера деления: поперечное или продольное. Полученные результаты были повторены при делении яйцеклетки морского ежа на две половины и последующем оплодотворении каждой половины сперматозоидом (рис. 35).

У морских ежей фрагменты яиц (*мерогоны*) способны к развитию, даже если они содержат одно гаплоидное ядро.

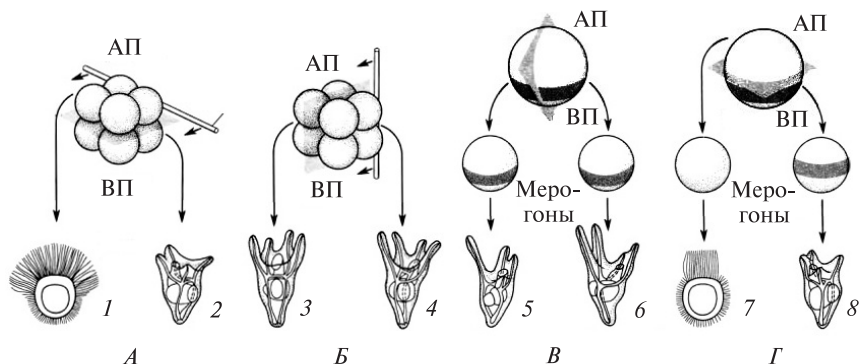


Рис. 35. Асимметрия в зародыше (А, Б) и яйце (В, Г) морского ежа (по Гилберту, 1993):

разделение по горизонтальной (А, Г) или вертикальной (Б, В) плоскостям;
АП — анимальный, ВП — вегетативный полюса;

1 — задержанная бластула (перманентная бластула); 2 — личинка (слегка аномальная); 3–6 — личинка (маленькая, но нормальная); 7 — задержанная бластула (аномальная бластула); 8 — личинка (почти нормальная)

Проследив судьбу изолированных при помощи тонких стеклянных игл слоев зародыша морского ежа на стадии 64 бластомеров, С. Герстадиус провел серию экспериментов по их рекомбинации в новых сочетаниях. Эти опыты показали наличие «анимализирующего» и «вегетализирующего» факторов, ответственных за образование структур, в норме происходящих из одноименных частей бластулы и формирующих два противоположно направленных градиента: вегетализирующего с максимумом активности на вегетативном полюсе бластулы и анимализирующего с максимальной активностью на анимальном полюсе бластулы. Эта модель «двойного градиента» (J. Runnstrom, 1929) позволила объяснить ограничения потенций в ходе онтогенеза. Бластомеры остаются способными к регуляции до тех пор, пока не будут формироваться исключительно из анимальной или вегетативной цитоплазмы. Поэтому бластомеры морского ежа, начиная со стадии 16- или 32-клеточного зародыша (разные бластомеры по-разному), уже не способны дать начало целой личинке. Другими словами, даже для организмов с регуляционным развитием наступает время, когда потенции его клеток становятся ограниченными.

Эмбриональная индукция

Занимаясь экспериментальной проверкой гипотезы А. Вейсмана об идентичности ядер в клетках зародыша, немецкий ученый Г. Шпеман провел серию опытов по наблюдению за развитием ранних зародышей амфибий. Им было показано, что в оплодотворенных яйцах тритона имеется определенная асимметрия (материал серого серпа оказался определяющим для нормального развития), хотя равноценность ядер бластомеров полностью сохранялась в период дробления (рис. 36).

Более того, в период гастрюляции резко меняются потенции клеток. Так, клетки ранней гастрюлы еще не детерминированы, хотя на стадии поздней гастрюлы судьба их уже предопределена. Пересадка клеток презумптивного эпидермиса в область будущей нервной пластинки и наоборот, проведенная на стадии ранней гастрюлы, показала, что такие трансплантаты развиваются так же, как и их окружение. Другими словами, речь идет о *зависимом развитии* этих клеток, т. к. их судьба определяется локализацией в зародыше. В случае выполнения трансплантации на стадии поздней гастрюлы вновь пересаженные участки обнаруживали *независимое* (автономное) *развитие*. При этом пересаженные клетки эпидермиса давали начало кожному покрову, а клетки нервной пластинки формировали вторичную нервную пластинку (рис. 37).

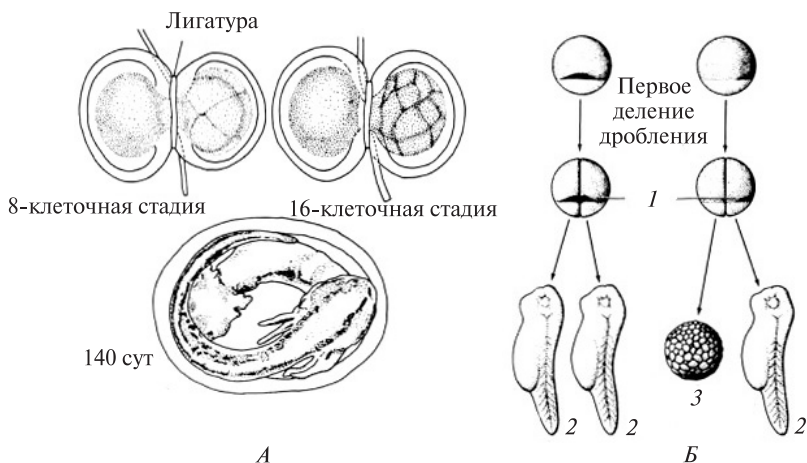


Рис. 36. Схемы опытов Г. Шпемана, показавших равноценность ядер у зародышей тритона (А) и асимметрию в яйце у амфибий (Б) (по Гилберту, 1993):

А — наложение лигатуры изолирует ядро зиготы в одной ее половине; последующее ослабление лигатуры на стадии 16-клеточного зародыша позволяет проникнуть одному ядру в бывшую безъядерную половину, после чего лигатуру окончательно затягивали, разделяя две половины зародыша в одной яйцевой оболочке; из каждой половины яйца развивался нормальный зародыш (один немного старше другого);

Б — если материал серого серпа попадает в оба blastomeres, то развиваются два нормальных зародыша; если материал серого серпа оказывается только в одном из blastomeres, то нормальный зародыш формируется только из него, второй blastomer образует неорганизованную массу ткани без дорсальных структур.

1 — серый серп; 2 — нормальный зародыш; 3 — шар из недифференцированных клеток

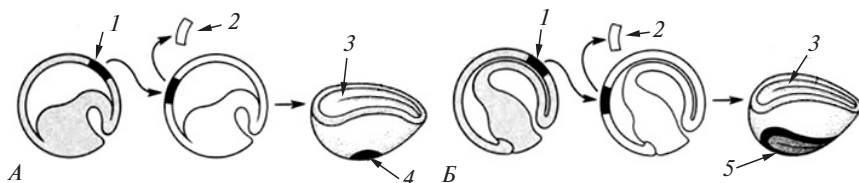


Рис. 37. Схемы опыта Г. Шпемана по детерминации клеток эктодермы на стадии ранней (А) и поздней (Б) гаструлы у тритона (по Гилберту, 1993):

1 — презумптивная нейральная эктодерма; 2 — презумптивный эпидермис; 3 — нервная пластинка; 4 — формирующийся эпидермис; 5 — формирующаяся вторичная нервная пластинка

Под детерминацией, таким образом, подразумевается предназначение клеток к дифференцировке в специфический клеточный тип.

Эмбриональная индукция — это взаимодействие частей развивающегося зародыша. Главным в эмбриональной индукции является то, что один

участок зародыша влияет на судьбу другого участка. Классические опыты по исследованию эмбриональной индукции были проведены Г. Шпеманом и Г. Мангольд на зародышах амфибий (1924). Они использовали два вида тритонов: тритона гребенчатого, яйца которого лишены пигмента и потому имеют белый цвет, и тритона полосатого, яйца которого благодаря пигменту имеют желто-серый цвет. Опыт заключался в следующем: кусочек зародыша тритона гребенчатого из области дорсальной губы blastopore на стадии гастрюлы пересаживали на боковую или вентральную сторону гастрюлы тритона полосатого. В месте пересадки происходило развитие дополнительного комплекса осевых органов: нервной трубки, хорды, просвета кишки, а также и других органов (рис. 38).



Рис. 38. Схема опыта Г. Шпемана и Г. Мангольда (по Гилберту, 1993):

А — пересадка спинной губы blastopore на место презумптивного эпидермиса брюшной стороны; Б — формирование комплекса осевых структур в области трансплантата; В — формирование второго зародыша, соединенного с первым

Развитие может достичь довольно продвинутых стадий с образованием дополнительного зародыша на боковой или вентральной стороне зародыша-реципиента. Дополнительный зародыш содержит в основном клетки зародыша-реципиента, но светлые клетки зародыша-донора тоже обнаруживаются в составе различных органов. Из этого опыта можно сделать несколько выводов:

- участок, взятый из спинной губы бластопора, способен направлять или даже переключать развитие того материала, который находится вокруг него, на определенный путь развития. Он как бы организует, или индуцирует, развитие зародыша как в обычном, так и в нетипичном месте;
- боковая и брюшная стороны гастролы обладают более широкими потенциями к развитию, нежели их презумптивное проспективное направление, так как вместо обычной поверхности тела там образуется зародыш;
- достаточно точное строение новообразованных органов в месте пересадки указывает на эмбриональную регуляцию.

Данный вид индукции был назван *первичной эмбриональной индукцией*, а спинная губа бластопора — *первичным эмбриональным* (шпемановским) *организатором*. Первичный организатор был открыт у представителей хвостатых амфибий, но вскоре гомологичные ему структуры были найдены у всех позвоночных и низших хордовых.

Строго говоря, индукция развития нервной трубки под действием подстилающей хордомезодермы не является самой ранней и базируется на прошедшей перед этим индукции мезодермы (см. ниже). Тем не менее исторически именно за этим процессом закрепился термин «первичная эмбриональная индукция».

Дальнейшее внимание исследователей было сконцентрировано на развитии нервной системы под действием подлежащей хордомезодермы и изучению природы факторов индукции. В частности, Г. Шпеман и Г. Мангольд показали, что индукционные эффекты порождаются не только живыми, но и убитыми тканями. Это послужило началом поиска специфических веществ, способных оказывать индукционное действие. Более того, для реализации первичной эмбриональной индукции не обязательно был и прямой контакт между материалом хордомезодермы и эктодермой. В результате многочисленных исследований химической природы веществ, вызывающих индукцию, было показано, что они имеют белковую природу.

Первая по времени развития индукция протекает на стадиях средней — поздней бластулы. В раннем развитии амфибий она связана со спецификацией мезодермы.

Клеточные экспланты дорсальной маргинальной зоны на стадии 128 бластомеров дают начало эпидермальным структурам, а клетки этой же области, взятые одним клеточным циклом позже, — элементам осевой мезодермы.

Опыты П. Ньюкупа показали, что материал хордомезодермы не предетерминирован в яйце, а специфицируется в ходе дробления. В частности, если на стадии средней бластулы сделать разрез в экваториальной области и повернуть анимальную половину зародыша на 180°, то хордомезодерма формируется из материала бывшей вентральной стороны,

который после поворота занял дорсальное положение. Изолировав анимальную, краевую и экваториальную области, П. Ньюкуп установил, что при культивировании изолированного анимального зачатка образуется эктодерма, из краевой области — мезодерма, а из вегетативной — энтодерма. Культивирование анимального зачатка вместе с вегетативным приводит к формированию мезодермы в добавок к уже имеющимся экто- и энтодермальным закладкам.

Таким образом, дорсальные вегетативные бластомеры оказывают индуцирующее действие на клетки, лежащие в краевой зоне, побуждая их к развитию в мезодермальном направлении. Эту индукцию называют *ньюкуповской*, а вегетивно-дорсальную область зародыша лягушки — *центром Ньюкупа* (ньюкуповским организатором).

Центр Ньюкупа образуется в результате поворота кортикального слоя цитоплазмы в оплодотворенных яйцах амфибий. Во время этой ротации материнский фактор (белок Disheveled, Dsh) перемещается из вегетативной области яйца на будущую дорсальную сторону, ингибирует активность киназы GSK-3, стабилизируя таким образом β -катенин, концентрация которого возрастает.

В процессе роста ооцита амфибий поблизости от его вегетативного полюса синтезируется большое количество белков, обеспечивающих индукционные каскады в развитии. Одним из них является β -катенин, исходно равномерно распределенный в цитоплазме зиготы.

В результате в клетках дорсальной области образуется транскрипционный фактор β -катенин/Tcf3, обеспечивающий активацию экспрессии гена *siamois* (рис. 39).

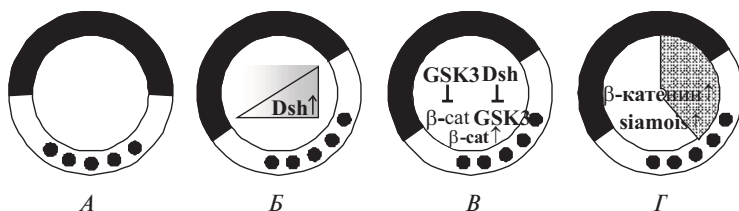


Рис. 39. Дорсализация зародыша амфибий (по Дондуа, 2005):

А — момент оплодотворения; Б — поворот кортикальной цитоплазмы;

В — накопление β -катенина; Г — инициация экспрессии *siamois*.

Черные круги — Dsh, кортикальная цитоплазма анимального полюса — черный, вегетативного полюса — белый цвет

Белок Siamois обеспечивает экспрессию гена *gooseoid* (*gsc*), ключевого в образовании хордомезодермы. В регуляции его экспрессии участвуют белки суперсемейства TGF- β — Vg1 и белки, родственные

Nodal. Благодаря асимметричной локализации β -катенина гены группы *Xnr* (*Xenopus nodal related*) более активно экспрессируются в бластомерах дорсальной области, создавая на стадии поздней бластулы предпосылки dormирования хордомезодермы. Ген *nodal*, экспрессия которого также активируется β -катенином, у зародышей всех позвоночных активен в мезодерме только *левой* стороны тела, определяя, таким образом, левоправую асимметрию. Фактически *goosecoid* является регуляторным белком, активирующим работу других генов, в том числе и кодирующих ряд белков, секретируемых клетками шпемановского организатора в межклеточное пространство.

Известно более десятка генов, экспрессирующихся в области организатора и контролирующих синтез белков, предназначенных на экспорт (рис. 40). Они поддерживают дифференциацию хордомезодермы и служат необходимым условием нейтрализации прилегающей эктодермы.

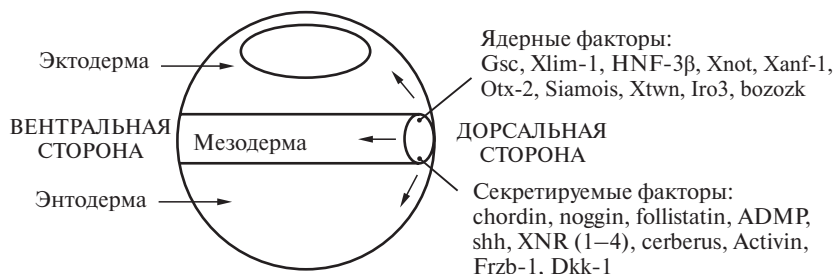


Рис. 40. Гены организатора шпорцевой лягушки (по Дондуа, 2005)

Специфичность влияния определяется не только природой воздействия, но и свойствами самой реагирующей ткани. Так, на вентральной стороне зародыша создается максимальная концентрация белков семейства BMP (*Bone Morphogenetic Proteins*, морфогенетические белки костного мозга), в частности BMP-4. Связываясь с рецепторами мембраны эмбриональных клеток, они препятствуют («запрещают») их дифференцировку в нервную ткань и другие производные осевых зачатков, «разрешая» при этом развитие только в сторону покровной эктодермы. Белки *chordin*, *noggin*, *follistatin* обладают сильным ингибирующим действием в отношении BMP-4, связываясь с его молекулами и препятствуя их связыванию с рецепторами зародышевых клеток. В результате такого двойного отрицания, т. е. «ингибирования ингибитора», создаются условия, препятствующие дифференцировке данного участка зародыша в направлении формирования вентральных структур (рис. 41).

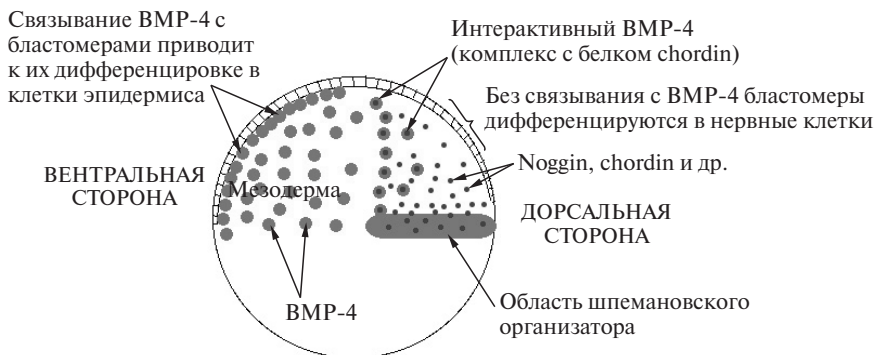


Рис. 41. Дифференцировка нейральных производных

Фактически нейрализация эктодермы представляет собой реализацию некоего «основного состояния» (**ground state**) системы. Ее иногда называют «индукцией по умолчанию» (*default induction*), поскольку формирование нервной трубки происходит в случае отсутствия особого вентрализирующего сигнала.

Как ньюкуповский, так и шпемановский организаторы представляют собой неоднородные области, части которых содержат неодинаковое количество тех или иных регуляторных белков.

Каждая система эмбриональной индукции состоит по меньшей мере из двух компонентов: ткани, способной синтезировать индуцирующие стимулы, и ткани, способной воспринимать эти стимулы и реагировать на них. Способность отвечать специфическим образом на данный стимул (индуктор) называется *компетенцией*.

Некоторые индукторы, по-видимому, более или менее специфичны в определении судьбы индуцируемой ткани. Если по схеме опыта Г. Шпемана и Г. Мангольд пересадить спинную губу ранней гаструлы, то индуцируется преимущественное развитие структур переднего мозга (*головной индуктор*), а при пересадке спинной губы поздней гаструлы — спинной мозг и мезодермальные ткани (*туловищный индуктор*). Специфичность их действия зависит от морфогенетических движений, в которые они вовлекаются. Если в виде смеси клеток имплантировать в зародыш оба этих индуктора, то получаются нормально развитые зародыши.

Другие индукторы действуют как неспецифические пусковые механизмы, высвобождая ответ, уже детерминированный в клетках индуцируемой ткани.

Пересадка слухового пузырька, носовой плакиды или гипофиза в область боковой линии эмбриона тритона влечет за собой формирование конечности.

Явления индукции многочисленны и разнообразны. Помимо первичной индукции со стороны спинной губы бластопора, описаны индукционные влияния на более поздних, нежели гастрюляция, этапах развития. Все они являются *вторичными* и *третичными*, представляя собой каскадные взаимодействия, типичные для дифференцировки.

На стадии ранней гастрюлы имплантированная дорсальная губа может индуцировать формирование осевых органов почти в любом месте зародыша, где имеется эктодерма. Однако с возрастом эктодерма теряет способность реагировать на воздействие спинной губы, но может реагировать на новые индукторы.

Пример вторичной индукции — действие глазного бокала на прилежащий покровный эпителий (см. рис. 13). В результате вглубь отшнуровывается зачаток хрусталика (хрусталиковый пузырек). Схожим образом задний мозг индуцирует в прилегающей к нему области эпителия образование слуховых пузырьков. Пример третичной индукции — изменения находящегося над хрусталиком покровного эпителия и трансформация его в прозрачный эпителий роговицы.

Различают *гетерономную* и *гомономную* виды индукции. К гетерономной относят случаи, при которых одна часть зародыша индуцирует образование иного органа. Гомономная индукция заключается в том, что индуктор побуждает окружающий материал к развитию в том же направлении, что и он сам.

Так, хордомезодерма индуцирует появление нервной трубки, а участок нефротомы, пересаженный другому зародышу, способствует развитию окружающего материала в сторону формирования головной почки, прибавление в культуру фибробластов сердца кусочка хряща влечет за собой процесс его образования.

Чтобы воспринять действие индуктора, компетентная ткань должна обладать хотя бы минимальной организацией. Одиночные клетки не воспринимают действие индуктора, а чем больше клеток в реагирующей ткани, тем активнее ее реакция. Для оказания индуцирующего действия иногда достаточно лишь одной клетки индуктора. Индукционные взаимодействия могут проявляться в культуре ткани *in vitro*, но по-настоящему полноценными они бывают только в структуре целостного организма.

Контрольные вопросы

1. Понятие дифференцировки, детерминации, потенции.
2. Общая характеристика автономной и зависимой детерминации.
3. Цитоплазматическая локализация и спецификация.
4. Прогрессивная детерминация и регуляционное развитие.
5. Эмбриональная индукция.
6. Механизмы эмбриональной индукции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЛЕТОК В ОНТОГЕНЕЗЕ

Многоклеточный организм включает в себя совокупность упорядоченных в пространстве структур (тканей и органов). Пространственное распределение разных клеточных типов, наблюдаемое при формировании органов (*морфогенез*), осуществляется рядом способов. В результате создается *функциональное различие* между органами и их системами в организме развивающегося зародыша.

Сортировка клеток

В процессе эмбриогенеза клетки не только активно перемещаются, но и «узнают» друг друга, т. е. образуют скопления и пласты только с определенными клетками. Значительные координированные перемещения клеток характерны для периода гастрюляции. Смысл этих перемещений заключается в образовании обособленных друг от друга зародышевых листков с совершенно определенным взаимным расположением. Клетки «сортируются» в зависимости от их свойств, т. е. избирательно. Необходимым условием сортировки является определенная степень подвижности клеток и в особенности подвижность их мембран.

В поздней бластуле амфибий, например, клетки будущей эктодермы обладают тенденцией слипаться друг с другом и распространяться в виде сплошного слоя над мезодермой и энтодермой. Эта тенденция проявляется и в культуре тканей. Клетки мезодермы имеют тенденцию впиваться в любой находящийся поблизости комок клеток, а клетки энтодермы относительно неподвижны.

Работы Р. Townes и J. Holtfreter (1955) по диссоциации клеток зародышей тритона на стадии гастрюлы показали следующее. Диссоциированные и дезагрегированные при помощи трипсина (разрушающего контакты соединяющие клетки друг с другом) бластомеры тщательно перемешивали. Затем создавали условия для свободного перемещения

вновь образованных клеточных агрегатов. Первоначально бластомеры представляют собой беспорядочную смесь клеток, однако в последующем происходит их *рассортировка*. Клетки эктодермы, мезодермы и энтодермы разделяются (сегрегируют) и собираются в отдельные группы, каждая из которых представляет собой клеточный агрегат из однородных клеток (рис. 42). Вновь образующиеся зародышевые листки располагаются в ряде случаев в обычном для них порядке, т. е. их положение отражает распределение этих закладок у нормально развивающегося зародыша. Другими словами, клетки экто-, энто- и мезодермы характеризуются *избирательным сродством* по отношению друг к другу.

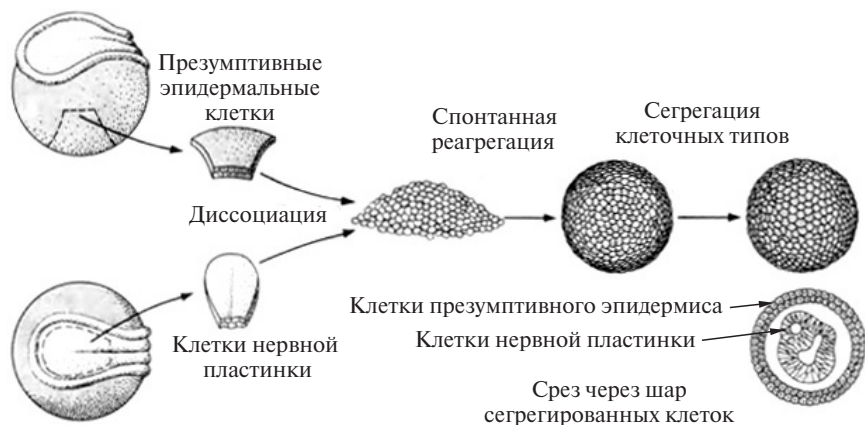


Рис. 42. Реагрегация клеток зародыша амфибий (по Гилберту, 1993)

В процессе развития способность клеток зародышевого листка к избирательному слипанию с себе подобными меняется. Одновременно это является проявлением ранней дифференцировки клеток на стадии гастрюлы.

Существует ряд гипотез, объясняющих избирательную сортировку клеток. Согласно первой из них, контакты между подобными клетками одного зародышевого листка сильнее, чем между чужеродными бластомерами вследствие различий в поверхностном заряде их мембран.

Обнаружено, что поверхностный заряд клеток мезодермы ниже, чем клеток экто- или энтодермы, благодаря чему клетки мезодермы легче деформируются и втягиваются в бластопор в начале гаструляции.

По другой гипотезе контактные взаимодействия между одинаковыми клетками основываются на антигенных свойствах их мембран.

В обеспечении сортировки клеток важное место принадлежит генетическому аппарату.

Миграция клеток

Миграция клеток, или клеточные перемещения, наряду с другими клеточными процессами имеет очень большое значение, начиная с периода гастрюляции и далее в ходе морфогенеза. Клетки мезенхимного типа мигрируют одиночно и/или группами, а клетки эпителиев — согласованно, пластом. Клетки мезенхимного типа наиболее подвижны, так как не образуют между собой стойких контактов.

Мезенхима представляет собой скопление веретеновидных или звездчатых клеток, погруженных в межклеточный матрикс. Эпителиальные закладки — это группы клеток, плотно прилегающих друг к другу боковыми стенками и имеющих апикальную и базальную поверхности.

К согласованным перемещениям пластов эпителиальных клеток относятся изгибы клеточных пластов путем выпячивания или впячивания, отшнуровка, образование утолщений — плакод.

Наиболее яркие примеры миграции мезенхимных клеток связаны с перемещением клеток нервного гребня (см. рис. 15, 16) и первичных половых клеток из желточной энтодермы в зачаток половой железы (см. рис. 25).

Нарушение миграции клеток в ходе эмбриогенеза приводит к недоразвитию органов или к их гетеротопиям, изменениям нормальной локализации. Примеры пороков развития, связанных с нарушениями миграции клеток, известны, в частности, в отношении конечного мозга. Если нарушается миграция нейробластов, то возникают островки серого вещества в белом веществе, а сами клетки утрачивают способность к дифференцировке. Более выраженные изменения миграции приводят к *микрогирии* (полигирии), которая характеризуется большим числом мелких и аномально расположенных извилин больших полушарий, либо к *макрогирии* — утолщению основных извилин, либо к *агирии* (гладкий мозг) — отсутствию извилин и борозд больших полушарий. Подобные пороки развития отмечены и в мозжечке.

Выдвинуты две основные гипотезы в отношении дистантных воздействий на мигрирующие клетки на основе хемотаксиса и контактных воздействий. Мезенхимные клетки способны к амебоидным движениям, а их движения по типу хемотаксиса показаны для некоторых видов специализированных клеток (гоноциты, сперматозоиды, некоторые клетки крови). Тем не менее для эмбриональных клеток многоклеточных животных достоверных случаев хемотаксиса не выявлено.

Контактные взаимодействия являются более распространенными в развитии. Они представляют собой взаимодействие клеток со структурированным субстратом. Клетки ощущают микроструктуру субстрата и движутся вдоль линий его механического напряжения (*контактное*

ведение), как это, например, происходит при помещении фибробластов на каплю кровяной плазмы, натянутой в виде пленки между сторонами стеклянного треугольника.

Хорошо известно, что нервные волокна часто проходят длинный путь по клеткам различных тканей от нервного центра (скопления тел нейронов) к рецептору или эффектору и «узнают» их. Скорее всего, нервные окончания растут по микроструктурам субстрата, как они это делают и в тканевых культурах.

Субстратом для движения может быть и соседняя клетка, если ее мембрана находится в натянутом состоянии (рис. 43), а поскольку поверхность направленно движущейся клетки сама вытягивается, то и она в свою очередь может служить субстратом для движения и поляризации следующей за ней клетки.



Рис. 43. Миграция нейрона по отростку глиальной клетки (по Гилберту, 1993)

Способность клеток к амебоидному движению и особые свойства клеточных мембран, делающих возможными их перемещения, генетически детерминирована, а сама миграция клеток находится как под генетическим контролем, так и под влиянием окружающих их клеток и тканей.

Способы миграции клеток

Перемещения клеток на дальние расстояния обусловлены хемо-, гапто-, гальванотаксисами и контактным ориентированием. Ближние взаимодействия клеток, например, при формировании органов определяются контактным ингибированием и термодинамическими взаимодействиями на клеточных поверхностях.

Хемотаксис — это движение клеток в направлении градиента концентрации какого-либо химического фактора, содержащегося в среде инкубации. Хемотаксис в ходе развития достоверно подтвержден лишь для ограниченного количества случаев. В частности, это движение сперматозоидов морского ежа в ходе оплодотворения по градиенту концентрации пептида резакта, выделяемого студенистой оболочкой яйца, миграция предшественников Т-лимфоцитов из костного мозга в эмбриональный ти-

мус, клетки которого также секретируют специфический пептид, миграция нервных клеток в пределах спинного мозга у эмбрионов насекомых (вентральная часть мозга выделяет белок нетрин-1, а дорсальная — нетрин-2).

Гаптотаксис — это перемещение клетки по градиенту концентрации адгезионной молекулы, расположенной во внеклеточном матриксе. Перемещение клеток связано с образованием и разрушением адгезионных контактов с такой молекулой. Гаптотаксис описан при миграции клеток протока пронефроса у амфибий. При этом перемещении клетки ориентируются по градиенту щелочной фосфатазы на поверхности мезодермы.

Гальванотаксис — это влияние электрических токов на морфогенез, обусловленное созданием разности потенциалов между отдельными частями зародыша. Источником полярных градиентов в зародыше выступают электрически заряженные частицы — ионы. Силы слабых электрических полей, существующих в организме (10–100 мВ/мм), достаточно для изменения направления роста нервов или его ускорения в направлении отрицательного полюса (катода). Предполагается, что электрический ток вызывает приток Ca^{2+} в особую зону конуса роста аксона, вызывая сборку цитоскелета и движение в определенном направлении. Гальванотаксис в процессе развития отмечен для насекомых, будучи ответственным за избирательный транспорт материала фолликулярных клеток в ооцит.

Контактное ориентирование обусловлено физическими свойствами субстрата, по которому происходит перемещение клеток. Если физические преграды оставляют открытым для миграции только один путь, движение клеток будет происходить именно по нему. Перемещение клеток происходит вдоль линий механического напряжения субстрата или параллельно упорядоченному ходу его волокон. В частности, коллагеновые фибриллы в основании развивающегося плавника зародыша костистых рыб образуют субстрат, обеспечивающий преимущественное движение мезенхимных клеток из туловища в область плавника.

Контактное ингибирование движения характерно для мигрирующих клеток мезенхимы. Они движутся путем вытягивания тонкого отростка — *ламеллоподии*. При контакте ламеллоподии одной мигрирующей клетки с поверхностью другой клетки наблюдается исчезновение этой ламеллоподии и формирование ее в какой-либо другой части клетки, что уводит ее в сторону от временной соседки. В итоге происходит перемещение подвижных клеток от их центральной массы.

Термодинамическая модель клеточных взаимодействий основана на формировании клеточных агрегатов с наименьшей свободной энергией поверхности клеток, а следовательно, наиболее стабильными в термодинамическом отношении. Она позволяет объяснить наблюдаемую экспериментально рассортировку клеток при исследовании свойств диссоциированных на отдельные бластомеры зародышей. Необходимым

условием для рассортировки является разная сила адгезии образующих конгломерат клеток, например вследствие различий количества молекул адгезии на поверхности клеточных мембран или использования разных типов адгезионных молекул (*гипотеза дифференциальной адгезии*). В результате клетки, способные к слипанию в наибольшей степени, занимают в смешанном конгломерате центральное положение, а клетки с низкой способностью к адгезии оказываются на периферии.

Экспериментальное подтверждение наличия термодинамической модели *in vivo* было установлено в опытах по регенерации конечностей у бесхвостых амфибий.

Взаимодействия между клеточными поверхностями

Существует два основных способа взаимовлияния клеток друг на друга: взаимодействие между клеточными поверхностями и секреция клетками, способными к диффузии во внеклеточном пространстве, веществ, изменяющих поведение других клеток (гормоны, факторы роста, кейлоны и др.).

Существует три класса молекул клеточной мембраны, специально участвующих в обеспечении специфических взаимодействий с другими клетками. Регулируя экспрессию соответствующих генов, можно добиться модуляции появления этих молекул в плазмалемме, а следовательно, управлять процессами морфогенеза.

Молекулы клеточной адгезии (МКА). Молекулы клеточной адгезии (*cell adhesion molecules, CAM*) могут объединять клетки в эпителиальные слои и конденсировать мезенхимальные клетки в определенных участках зародыша. Их можно разделить на три группы:

- **кадгерины** — это Ca^{2+} -зависимые гликопротеины, отвечающие за пространственную сегрегацию клеток, объединение клеток в ткани и организацию формы тела. Молекулы кадгеринов (N-, E-, P-кадгерины) имеют три главных домена: внеклеточный, трансмембранный и цитоплазматический. Внеклеточный домен обуславливает слипание клеток с одинаковыми кадгериновыми в их цитоплазматической мембране, трансмембранный пронизывает мембрану клетки, а цитоплазматический связан с цитоскелетом;

- **иммуноглобулиновое сверхсемейство МКА** — Ca^{2+} -независимые гликопротеины (N-CAM, L-CAM, Ng-CAM), **структурно схожие с молекулами иммуноглобулинов** (антител). Они обеспечивают адгезию нейроэпителиальных клеток зародыша друг к другу и адгезию аксонов

к мышечным клеткам (N-CAM), миграцию нервных клеток вдоль клеток глии (Ng-CAM), формирование контактов между клетками печени (L-CAM);

N-МКА могут выполнять различные функции в зависимости от содержания в них остатков сиаловой кислоты: при низком их содержании клеточная адгезия стимулируется, при повышении клеточная адгезия подавляется (рис. 44).

• **сахаридные МКА** способны узнавать углеводные остатки на соседних молекулах. Они представлены мембранными ферментами — *гликозилтрансферазами*. Эти энзимы специфическим образом (по типу «ключ — замок») соединяются с углеводными субстратами.

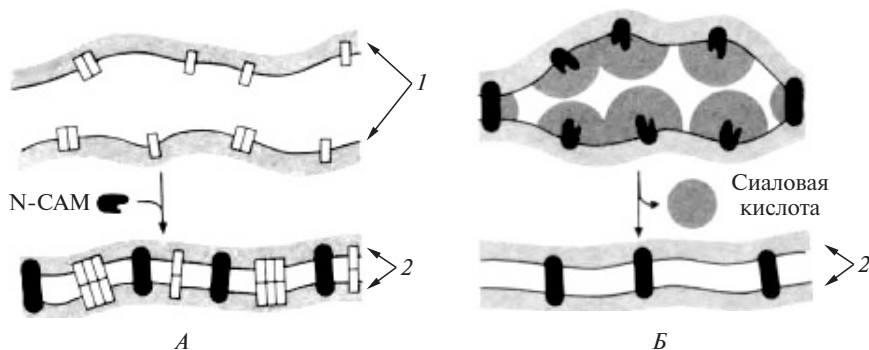


Рис. 44. Регуляция адгезии клеток молекулами N-CAM с низким (А) и высоким (Б) содержанием сиаловой кислоты (по Гилберту, 1993): мембраны соседних клеток до (1) и после (2) взаимодействия

Если таких углеводных субстратов (например, гликозаминогликанов) много, то осуществляется прочная адгезия, а если число участков связывания небольшое, то имеет место миграция вдоль линии клеток или базальной мембраны. В последнем случае по мере продвижения клетки молекулярные мостики «субстрат — фермент» разрушаются (рис. 45). Примером такой клеточной адгезии могут служить мигрирующие клетки мезенхимы, конусы роста аксонов.

Связанные с мембраной гликозилтрансферазы обычно обнаруживаются в эндоплазматическом ретикулуме и в пузырьках Гольджи, где они катализируют присоединение остатков сахаров к пептидам, в результате чего образуются гликопротеины.

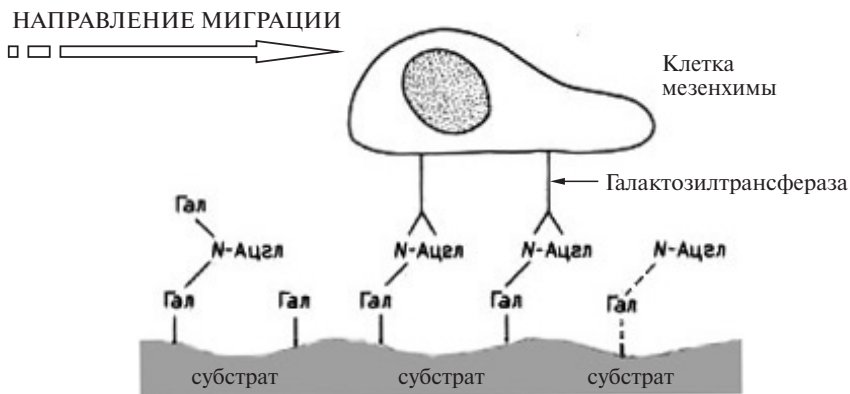


Рис. 45. Миграция мезенхимных клеток зародыша мыши (по Гилберту, 1993). Субстрат содержит остатки галактозо-N-ацетилглюкозамина. Галактозилтрансфераза присоединяет к ним галактозу (Гал), что приводит к отделению клетки от субстрата

Морфогенетические процессы межклеточных взаимодействий обусловлены комбинациями молекул клеточной адгезии. Одни из них экспрессируются в клетках постоянно, другие быстро исчезают с поверхности мембраны, что отражается на реорганизации тканей, способных как объединять клетки разных типов, так и участвовать в создании и поддержании границ между ними.

Молекулы адгезии клеток к субстрату. Клетки способны специфически связываться с особыми компонентами внеклеточного матрикса. Клетки вырабатывают определенные вещества, которые выделяются во внеклеточное пространство. Это адгезионные молекулы субстрата, они формируют внеклеточный матрикс.

Внеклеточный матрикс — это содержащиеся в интерстиции макромолекулы с выраженными адгезионными свойствами, обуславливающие взаимодействие между клетками и их окружением. В межклеточном пространстве широко представлены коллаген, гликозаминогликаны (протеоглики) и гликопротеины. В одних случаях внеклеточный матрикс разделяет соседние группы клеток и препятствует взаимодействию между ними, а в других может служить подложкой для миграции клеток или даже индуцировать дифференцировку. Все компоненты межклеточного матрикса синтезируются клетками. Наиболее изученными адгезионными молекулами являются коллаген, фибронектин, ламинин, тенасцин.

Коллаген образует как рыхло расположенные в межклеточном матриксе волокна, так и волокна в составе плотного слоя — *базальной пластинки*, разделяющей эпителий и соединительную ткань. **Фибронектин** является связующей молекулой между мигрирующей клеткой и другими компонентами

внечелочного матрикса. По поверхности клеток, секретирующих фибронектин, мигрируют многие мезодермальные клетки — прекардиальные клетки куриного зародыша, предшественники половых клеток зародыша лягушки и др. Фибронектин является регулятором некоторых процессов дифференцировки. *Ламинин* — основной компонент базальной пластинки. Он также связывает мигрирующие клетки (главным образом эпителиальные клетки и нейроны) с компонентами внечелочного матрикса. *Тенасцин* до половины своей длины представлен фибронектином, помимо создания субстрата для миграции стимулирует в расположенных на нем клетках секрецию протеаз.

На внешней поверхности мигрирующих клеток находятся специальные белки, осуществляющие связь клетки с молекулами внечелочного матрикса. Фактически они выполняют рецепторную функцию.

Синдекан обнаружен в мембране эпителиальных клеток в месте их контакта с базальной пластинкой. Этот белок способен образовывать связи с фибронектином и коллагеном, необходим для установления и поддержания структуры эпителиальных клеточных пластов. Он синтезируется также в мезенхимальных клетках почки, зуба, зачатка конечности, когда происходит индукция конденсации этих клеток.

Большая группа рецепторных белков названа *интегринами*. Такой рецепторный комплекс, пронизывая насквозь клеточную мембрану, не только связывает молекулы внечелочного матрикса снаружи клетки, но и белки цитоскелета внутри, являясь местом закоривания актиновых микрофибрилл (рис. 46). Интегрины объединяют внутри- и внечелочные конструкции, обуславливая движение клетки посредством сокращения актиновых микрофибрилл, при связывании с внешними относительно неподвижными молекулами внечелочного матрикса.

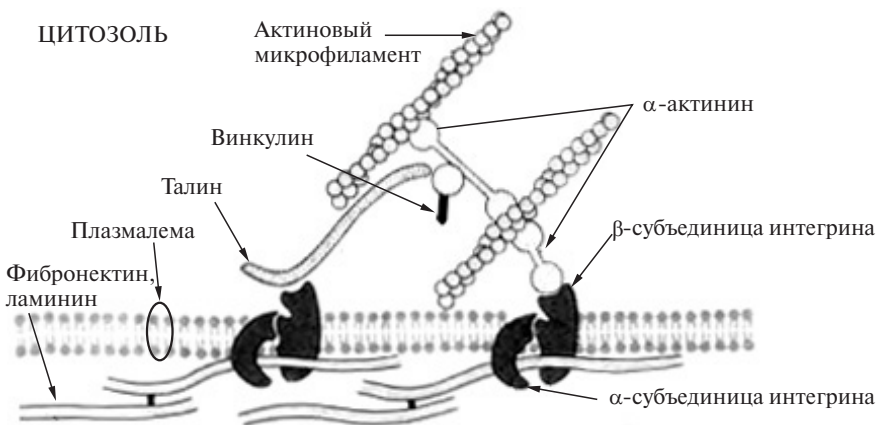


Рис. 46. Связывание внечелочного матрикса с цитоскелетом посредством интегрина (по Гилберту, 1993)

Молекулы клеточных контактов. Эти молекулы (рис. 47) обеспечивают пути, посредством которых цитоплазма соседних клеток может сообщаться (щелевые контакты), а также обеспечивают непроницаемость клеточных пластов, сообщают механическую прочность эпителиальным слоям (плотные контакты, десмосомы).

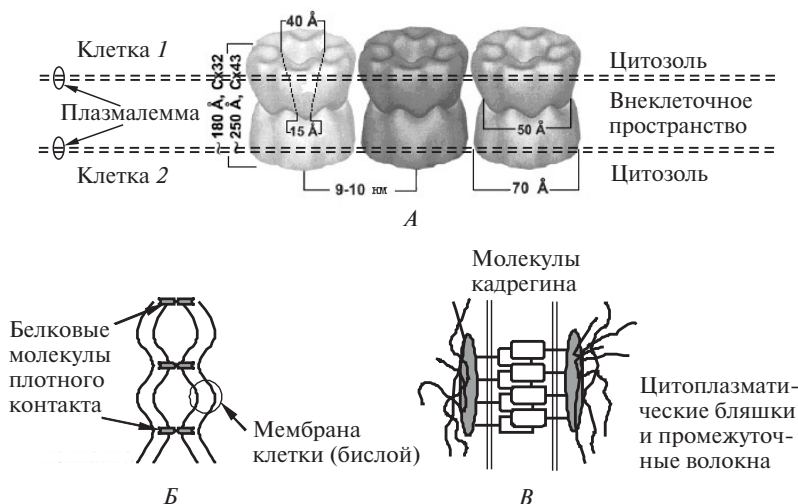


Рис. 47. Типы межклеточных контактов:
 А — щелевой контакт (по Perkins et. al., 1998); Б — плотный контакт;
 В — десмосома

Секреция сигнальных молекул

Другой способ взаимовлияния клеток — секреция способных к диффузии веществ, изменяющих поведение других клеток (гормонов и факторов роста).

Классическим примером влияния гормонов на развитие организма является процесс метаморфоза у амфибий и насекомых, который происходит под воздействием тироксина и трийодтиронина. При этом один и тот же стимул может привести к регрессии одних тканей и развитию и дифференцировке других.

Факторы роста (ФР) — это вещества, влияющие главным образом на деление клеток и рост органа или ткани. К ним относятся:

- фактор роста тромбоцитов — стимулирует деление гладкомышечных клеток, фибробластов, глиальных клеток, обуславливая выход клетки из G_0 -фазы и вступление в фазу G_1 клеточного цикла;

- эпидермальный фактор роста — стимулирует клеточные деления во многих тканях, преимущественно в эпителии молочной железы и эпидермисе. Необходим для формирования твердого неба, эпителиальной выстилки глотки, ротовой полости, образования роговицы. Переводит клетки из фазы G_1 в S фазу, может стимулировать дифференцировку;

- фактор роста фибробластов — семейство родственных по химической структуре соединений: соматотропин, соматомедины, инсулин, лактоген, фактор роста нервов. У большинства позвоночных рост всего тела регулируется соматотропином (гормоном роста, ГР). Он действует на длинные трубчатые кости, печень, почки, костный мозг, поджелудочную железу, молочную железу, гонады, тимус, жировую ткань, гипоталамус. Ткани плода, видимо, более чувствительны к гормону роста, чем ткани взрослого человека.

Соматотропин начинает синтезироваться плодом человека уже через 70 дней после оплодотворения. Его действие на органы-мишени не прямое, а опосредованное, через синтезируемые в печени соматомедины. В группу соматомединов входят инсулиноподобные ФРІ (разрешает переход клетки из фазы G_1 в S фазу) и ФРІІ. Инсулин также служит стимулирующим рост пептидом (описано его влияние на развитие молочной железы у мыши), а лактоген плаценты влияет на рост плода путем модуляции метаболизма глюкозы в организме матери.

Кроме факторов, стимулирующих рост клеток, существуют белки, которые его подавляют. К настоящему времени идентифицированы два из них: β -интерферон (блокирует переход клетки из фазы G_0 в фазу G_1 или задерживает клетки перед вступлением в S фазу) и трансформирующий фактор роста (тормозит рост многих типов эпителиальных клеток, лимфоцитов, но служит истинным фактором роста для фибробластов и эмбриональных эндотелиальных клеток).

Таким образом, деление клеток и рост органов и тканей контролируется взаимодействием стимулирующих и подавляющих рост веществ. Ансамбль этих факторов регулирует клеточный рост таким образом, что митоз может быть остановлен прежде, чем клетки перейдут границы дифференцировки, определенные для них генетически.

Деление клеток

Деление клеток играет значимую роль в процессах онтогенеза. Благодаря делению из одноклеточной зиготы возникает многоклеточный организм. Пролиферация клеток, которая происходит после стадии дробления, обеспечивает рост организма. Избирательному размножению клеток принадлежит заметная роль в обеспечении морфогенетических

процессов. В постнатальном периоде благодаря клеточному делению осуществляется обновление многих тканей в процессе жизнедеятельности организма, а также восстановление утраченных органов, заживление ран.

В период дробления клетки делятся быстрее, чем на более поздних этапах онтогенеза. Во время гастрюляции и органогенеза деление происходит избирательно в определенных областях зародыша. Растяжение клеток при их движении стимулирует и клеточное деление. Замечено, что там, где скорость клеточного деления высокая, происходят и качественные изменения в структуре эмбриональной закладки, т. е. органогенетические процессы сопровождаются активным размножением клеток.

В сформировавшемся организме некоторые клетки, например, нейроны, не делятся, в то время как в кроветворной и эпителиальных тканях продолжается активное размножение клеток. Клетки некоторых органов взрослого организма в обычных условиях почти не делятся (печень, почка), но при наличии стимула в виде воздействия гормональных или внутритканевых факторов часть из них может приступить к делению.

В настоящее время известен ряд веществ, которые побуждают клетки к делению, например фитогемагглютинин, некоторые гормоны, а также комплекс веществ, выделяющихся при повреждении тканей. Открыты тканеспецифические ингибиторы клеточного деления — *кейлоны*. Они представляют собой белки и гликопротеиды, которые, выходя из клетки, проникают в кровоток или диффундируют в межтканевой жидкости к другим клеткам. Предполагается, что воздействие кейлонов на клетку связано с торможением вступления клетки в митоз из фазы G_2 или из фазы G_1 в S фазу, а также с влиянием на процессы синтеза ДНК в S фазе. Это приводит к подавлению или замедлению скорости деления клеток в тех тканях, которые их вырабатывают. Определенная концентрация кейлонов данного вида клеток в крови не дает возможности этим клеткам неограниченно размножаться, поддерживает их оптимальную численность для выполнения функции на определенном уровне, а также обеспечивает равновесие между отдельными клеточными популяциями. При снижении концентрации кейлонов в крови (например, при резекции части органа) клетки начинают пролиферировать до тех пор, пока их численность не повысится настолько, что вырабатываемого ими кейлона было достаточно для подавления дальнейшего размножения.

|| Снижение чувствительности клеток к действию кейлонов — одна из причин неограниченного размножения клеток, т. е. развития злокачественных новообразований.

Кейлоны обладают *тканевой*, но не обладают видовой *специфичностью*. Например, кейлоны, вырабатываемые клетками печени, «влияют»

только на клетки печени, но не на клетки почки. Они будут воздействовать на клетки печени при их введении в организм другого вида.

Количество циклов клеточных делений в ходе онтогенеза генетически предопределено. Известна мутация, изменяющая размеры организма за счет одного дополнительного клеточного деления. У мышей описан ряд мутаций, обуславливающих снижение пролиферативной активности и следующие за этим фенотипические эффекты.

|| Мутация *ocular retardation* затрагивает сетчатку глаза начиная с 10 сут эмбрионального развития и приводит к микрофтальмии (уменьшению размеров глазных яблок), а мутация *tg la* проявляется в центральной нервной системе на 5–6-е сут после рождения, приводя к отставанию роста и атрофии некоторых внутренних органов.

Деление клеток протекает с разной интенсивностью, в разное время и в разных местах, носит клональный характер и подвержено мутационным изменениям. Все это характеризует клеточное деление как сложнейшую функцию целостного организма, подчиняющегося регулирующим влияниям на различных уровнях: генетическом, тканевом, онтогенетическом, биогеоценотическом.

|| В морфологических преобразованиях органогенезов размножение клеток не играет существенной роли. В частности, наиболее значимые морфологические преобразования при развитии центральной нервной системы отмечены для периода минимальной митотической активности ее клеток.

Гибель клеток

В развитии зародышей наряду с размножением клеток важную роль играют процессы гибели клеток. Наиболее яркие примеры разрушения клеток и органов относятся к постэмбриональному периоду: стадии *метаморфоза* земноводных и насекомых. В ходе эмбрионального развития высших позвоночных и человека также имеет место дегенерация органов, которые вначале закладываются, а затем подвергаются некрозу.

|| Под влиянием половых гормонов у особей женского пола дегенерируют вольфовы, а у особей мужского пола — мюллеровы протоки. У эмбриона человека ребра закладываются как в грудном, так и в шейном отделе позвоночного столба, содержащего к тому же 9–10 хвостовых позвонков. У взрослого индивидуума ребра сохраняются только в области грудных позвонков, а в других отделах превращаются в рудиментарные образования, включенные в поперечные отростки позвонков, редуцируется и число позвонков в копчике (до 3–5).

Немалое значение принадлежит процессам гибели клеток при образовании полостей тела или сосудов (*кавитация*), первоначально закла-

дывающихся в виде тяжелой без просвета. В центральной нервной системе сначала образуется больше нервных клеток, чем затем сохраняется, так как часть двигательных нейронов, не установивших связи с мышечными волокнами, погибает.

Наиболее изучены процессы некроза клеток при образовании дефинитивной формы конечностей птиц и млекопитающих. Различные тонкие по замыслу опыты позволяют установить, что гибель клеток имеет два уровня регуляции: внутриклеточный (генетический контроль) и внеклеточный (межклеточные взаимодействия).

У цыпленка почки конечностей закладываются в виде боковых утолщений соматоплевры примерно на 55-м часу развития. Они вырастают из тела зародыша в виде выступов, покрытых эктодермой и заполненных мезодермальной тканью. По мере их роста начинают проступать контуры конечностей. Процесс формирования контуров сопровождается отмиранием клеток в ряде мезодермальных участков почки конечности. Участки будущего некроза клеток выявлены с помощью прижизненных красителей. Так называемая задняя некротическая зона (ЗНЗ) обеспечивает формирование контуров проксимальных областей конечностей. Своей максимальной протяженности она достигает к 96-му часу развития. К этому времени гибнет 1500–2000 клеток, поглощаемых примерно 150 макрофагами. Другие клетки мезодермы, примыкающие к зоне некроза, не погибают.

Группа клеток будущей задней некротической зоны, пересаженная со своего местонахождения на боковую поверхность тела зародыша за 40 часов до начала ожидаемого некроза, все равно погибает в те же сроки, что и на своем обычном месте. Другими словами, наблюдается генетическая запрограммированность гибели (*apoptosis*) определенных клеток («внутренние часы смерти»).

Апоптозные клетки не опасны, они сразу фагоцитируются. Изменение мембраны клетки при апоптозе (появление рецепторов витронектина) делает клетку более привлекательной для макрофага, а потеря сиаловой кислоты на гликопротеинах и гликолипидах увеличивает доступность апоптозной клетки для фагоцитов. Во время апоптоза активируются два вида ферментов: *эндонуклеаза*, которая расщепляет ДНК во внутренних участках нуклеосом, и тканевая *трансглутаминаза*, которая ковалентно связывает белки с мембраной. В качестве ингибитора апоптоза выступает микроэлемент цинк, одним из механизмов действия которого может быть подавление активности эндонуклеазы.

Генетический контроль клеточной гибели прослеживается на примере мутаций. Анализ мутаций *taplid* цыпленка показывает, что если в их результате в конечности отсутствуют передняя и задняя некротические зоны, то не происходит формирования контуров, сужающих конечность, и лапка

получается очень широкой. Кроме того, у таких мутантов отсутствует область некротизирующих клеток под названием «темное пятно», в результате чего не происходит разделения большой и малой берцовых костей. Неразделение костей голени и отсутствие их сужения сочетаются с костной *полидактилией* (многопалостью) и *синдактилией* (сращением) мягких тканей в стопе. В результате конечность имеет широкий и веслообразный вид с 6–7 пальцами. Это аутосомно-рецессивная мутация. Существуют также мутации, расширяющие зоны некроза. В этом случае у дрозофилы мутация *Bax* сильно уменьшает глаза, а мутация *vestigial* уменьшает крылья у кур за счет увеличения участков гибели клеток.

Если клетки задней некротической зоны пересадить на дорсальную поверхность почки крыла, то они не погибнут. Следовательно, некоторые другие клетки способны предотвратить гибель клеток задней некротической зоны. Такой способностью обладают мезодермальные клетки дорсальной ненекротической области крыла. Показано, что их контакт с клетками задней некротической зоны должен продолжаться не менее 6 суток, после чего клетки задней некротической зоны могут продолжать свое существование и без взаимодействия с клетками мезодермы. Следовательно, контроль за гибелью клеток осуществляется и на уровне межклеточных взаимодействий.

Генетический контроль развития

Существование генетического контроля за развитием, очевидно, вытекает из факта сохранения постоянства морфологии каждого вида в ряду поколений. Однако генетические системы, обеспечивающие процессы морфогенеза, исследованы в настоящее время далеко не полностью.

Главным приемом, позволяющим исследовать генетику индивидуального развития, является использование мутаций. Выявив мутации, изменяющие онтогенез, можно провести сравнение фенотипов мутантных особей с нормальными. Это поможет понять, как данный ген влияет на нормальное развитие.

Анализ генетического контроля развития затрудняется тем, что роль генов неодинакова. Часть генома состоит из генов, определяющих так называемые жизненно важные функции и отвечающих, например, за синтез тРНК и ДНК-полимеразы, без которых невозможно функционирование ни одной клетки. Эти гены названы *house keeping*, или генами «домашнего хозяйства». Другая часть генов непосредственно участвует в детерминации, дифференцировке и морфогенезе, т. е. функция их, по-видимому, более специфическая. Для анализа генетического контроля необходимо знать место первичного действия данного гена, т. е. следует различать случаи относительной (зависимой) плейотропии от прямой (истинной).

В случае *относительной плейотропии*, например при серповидно-клеточной анемии, существует одно первичное место действия мутантного гена — гемоглобин в эритроцитах. Все остальные наблюдаемые при ней симптомы (нарушение умственной и физической деятельности, сердечная недостаточность, местные нарушения кровообращения и др.) возникают как следствие присутствия в эритроцитах аномального гемоглобина. При *прямой плейотропии* все дефекты, возникающие в тканях или органах, вызываются непосредственным действием одного и того же гена именно в этих местах.

Следует также различать два способа действия мутаций на фенотип, вызывающих *дисруптивные* либо *гомеозисные* изменения. В первом случае чаще всего мутации приводят к нарушению нормального развития, отсутствию или аномальному строению органов. Во втором отклонения от нормы заключаются в том, что под действием мутации типичный орган замещается гомологичным или совсем другим, но с нормальным строением.

Гомеозисные изменения впервые были отмечены у насекомых (дрозофилы). Предполагается наличие генов, переключающих направления развития, и у других видов.

Существуют мутации, которые указывают на существование у многих видов животных генов с материнским эффектом. Их особенность состоит в том, что материнский геном во время оогенеза продуцирует ферменты, необходимые для метаболизма раннего зародыша, и таким образом оказывает влияние на морфогенез. Поэтому самка, гомозиготная по рецессивному мутантному аллелю и продуцирующая аномальные яйца, даже при скрещивании с нормальным самцом дает нежизнеспособное потомство. Сама же она развивалась вполне нормально, поскольку ее мать в этом случае могла быть только гетерозиготной и в ее яйцах были все факторы, необходимые для раннего развития. Интересно, что если в дефектные яйца рецессивной самки ввести цитоплазму от нормальных яиц, то зародыши продолжают нормальное развитие. Факторы, детерминируемые генами с материнским эффектом, обычно оказывают свое влияние на зародыш до периода гастрюляции.

Известны другие мутации, оказывающие влияние на раннее развитие, но не связанные с материнским эффектом. К ним относятся мутации рибосомных генов. На клеточном уровне они проявляются в полном или частичном отсутствии ядрышка. Зародыши при гомозиготном состоянии мутантных аллелей нежизнеспособны на стадии выклева из оболочек яйца, так как у них не образуются новые рибосомы, а те, что были запасены в яйце, уже полностью использованы.

У мышей также известен целый ряд рецессивных мутаций сложного локуса Т 17-й хромосомы, затрагивающих раннее развитие. Локус Т со-

стоит из множества аллелей, обозначаемых знаком t с дополнительными индексами. Их известно более 100. Около 30 % t -генов в гомозиготном состоянии вызывают гибель зародышей, а часть аллелей являются полулетальными. Описаны также и пять доминантных мутаций Т-локуса. Каждая из восьми его групп обуславливает разного рода дефекты. Один из аллелей останавливает превращение морулы в бластоцисту — такие морулы гибнут. Другая мутация приводит к тому, что развившийся трофобласт не вступает в контакт со стенкой матки и зародыш гибнет, не образуется внезародышевая эктодерма, отмечаются другие дефекты развития. Таким образом, локус Т играет первостепенную роль в морфогенезе эктодермы мышиноного зародыша и организма в целом.

Действие мутаций в наибольшей мере проявляется в период органогенеза. Развитие каждого органа и тем более системы органов контролируется совокупным координированным действием сотен генов. Известны свыше 120 форм наследственной глухоты человека, которые возникают в результате экспрессии мутантных генов, отвечающих за формирование слухового анализатора. Описано также около 250 наследственных поражений глаз, около 150 наследственных аномалий скелета, не менее 18 генов, отвечающих за нормальную дифференциацию пола. О значении генетического контроля онтогенеза говорят многочисленные болезни, связанные с генными и хромосомными мутациями.

Вопрос о механизмах генетического контроля, особенно на ранних стадиях эмбриогенеза, а также биологический смысл подобных эмбриональных регуляций во многом не изучен.

Вопреки широко распространенному мнению о том, что индивидуальное развитие есть реализация заложенной в геноме «программы», ранние стадии эмбрионального развития у многих животных идут при отключенном геноме. Вплоть до стадии бластулы или даже гастролы зародыш синтезирует все необходимые ему белки на основе матричных РНК, полученных от матери. Гены зародыша начинают работать тогда, когда материнские РНК уничтожаются.

Согласно традиционным взглядам, геном рассматривается как активное начало: в нем все изначально закодировано, он руководит развитием. Развивающийся зародыш, напротив, считается чем-то вроде пассивного результата деятельности генома. Дело осложняется тем, что сам геном в процессе онтогенеза явно находится под контролем: в разных клетках эмбриона одни гены включаются, другие выключаются в строгой последовательности, определяемой химическими сигналами, которыми обмениваются между собой клетки и ткани зародыша. Кто кем управляет, становится не совсем ясно. Некоторые теоретики по этому поводу заявляют, что геном — это не программа развития зародыша, а,

скорее, некий набор инструментов, которыми зародыш пользуется (или не пользуется) по своему усмотрению.

Только на стадии гаструлы у большинства животных начинают наконец включаться гены, унаследованные от родителей. У других это происходит чуть раньше — на стадии бластулы. И только млекопитающие — группа, уникальная во многих отношениях, — включают свои гены еще раньше (например, мышь делает это на стадии двух клеток).

Развитие эмбриона безо всякого «генетического контроля» вплоть до стадии гаструлы объясняется с позиций накопления в цитоплазме яйцеклетки больших количеств матричных РНК, унаследованных от материнского организма и считывающихся с материнских генов заблаговременно, в процессе созревания яйцеклетки. Именно они обеспечивают синтез белков, необходимых для ранних стадий онтогенеза. В определенный момент материнские мРНК начинают уничтожаться. Это происходит как раз тогда, когда зародыш начинает сам производить мРНК, т. е. включает свои гены. Процесс замены зародышем материнских мРНК на свои собственные называется *материнско-зиготическим переходом* (*maternal-zygotic transition, MZT*). Материнские мРНК помечены особой последовательностью нуклеотидов, расположенной на нетранслируемом (некодирующем белок) хвостике этих молекул. Среди первых генов, которые эмбрион включает в процессе MZT, находятся гены особых белков и малых РНК, которые распознают эту последовательность, прикрепляются к ней и тем самым инициируют уничтожение материнских мРНК.

Возможны следующие объяснения процесса MZT:

- по мере роста числа клеток в зародыше начинает не хватать тех веществ (что бы они из себя ни представляли), которые не позволяют генам зародыша включиться. После каждого деления клетки эмбриона становятся все мельче, поскольку между клеточными делениями отсутствуют стадии роста клеток. Общее количество цитоплазмы не растет, тогда как количество клеточных ядер, а следовательно и ДНК, увеличивается в геометрической прогрессии. Если предположить, что яйцеклетка заранее запаслась какими-то ингибиторами транскрипции, то количество, приходящееся на каждую клетку, должно быстро убывать, и в конце концов их остается так мало, что они уже не могут сдерживать транскрипцию;
- не исключено, что в зиготе изначально имеет место целенаправленное блокирование некоторых ключевых генов, работа которых инициирует транскрипцию. Так, показано, что искусственное введение в эмбрион мощных активаторов транскрипции, например ТАТА-связывающего белка (**ТАТА-binding protein, TBP**), может вызвать преждевременное частичное включение эмбрионального генома;

• сама по себе быстрая череда клеточных делений может мешать транскрипции, ведь каждому делению должна предшествовать репликация ДНК. В ходе дробления она происходит, по сути дела, непрерывно. Между тем известно, что репликация может мешать транскрипции, а во время клеточного деления (митоза) иногда имеет место обрыв и уничтожение тех мРНК, синтез которых еще не закончился. Другими словами, клетки эмбриона просто физически не успевают транскрибировать свои гены. Искусственное замедление процесса дробления может вызвать преждевременное включение эмбрионального генома. В то же время у млекопитающих дробление протекает сравнительно медленно, что может объяснять столь раннее по сравнению с другими группами животных включение генов зародыша в ходе онтогенеза.

Тем не менее ни одна из рассмотренных гипотез не объясняет всей совокупности имеющихся экспериментальных фактов. В частности, они не в состоянии объяснить, почему эмбриональные гены включаются постепенно, в строго определенном порядке, а единичные гены могут быть включены уже на самых ранних стадиях дробления¹.

Очевидно, что многоклеточные животные не доверяют своему геному контроль над ранними стадиями развития, а потом в какой-то момент вдруг переключаются с материнских транскриптов на свои собственные. Вопросы биологической целесообразности подобного сценария развития пока остаются без ответа.

При клонировании высших позвоночных процент зародышей, развивающихся от общего количества яйцеклеток, которым было пересажено ядро донорской клетки, по-прежнему остается крайне низким для подавляющего числа объектов. Столь низкая эффективность указанной процедуры обусловлена в том числе и тем, что для нормального развития необходима первоначальная инактивация генов зародыша, а в донорском ядре они вполне активны. Фактически для успешного создания генетической копии цитоплазматические факторы яйцеклетки должны «перепрограммировать» ядро, выключить геном донорского ядра, а потом в нужный момент снова включить его.

В целом генетический контроль онтогенеза очевиден, однако в процессе развития зародыш и его части обладают способностью к саморазвитию, регулируемому самой целостной развивающейся системой и не запрограммированному в геноме зиготы.

¹ Данные о механизмах генетического контроля развития эмбриона (материнско-зиготического перехода, MZT) изложены по материалу статьи Alexander F. The maternal-zygotic transition. Death and birth of RNAs // Science. 2007. Vol. 316. P. 406–407.

Регуляция активности генов в эмбриогенезе

Первоначально предполагалось (Т. Морган), что дифференциальная активность генов носит *каскадный принцип*, когда экспрессия гена А приводит к накоплению цитоплазматического фактора А, активирующего ген Б, что приводит к появлению цитоплазматического фактора Б, активирующего ген В и так вплоть до проявления признака. Усложнение этой начальной схемы взаимодействия было связано с открытием *главствующих* генов, одновременно управляющих совокупностью нескольких *нижележащих* (эффлекторных) генов. В результате обеспечивается активация целой *программы развития*, реализуемой благодаря скоординированной по времени экспрессии различных генов.

В настоящее время признается, что в ходе развития функционирует система *динамической настройки экспрессии генов* и постепенного уточнения паттерна экспрессии, когда экспрессия одного и того же гена в разные периоды онтогенеза и в разных местах зародыша может находиться под контролем различных транскрипционных факторов. Как следствие, позитивные и негативные регуляторные взаимодействия между генами создают возможность для процессов самоорганизации в развивающемся организме. В итоге из единого *морфогенетического поля* зиготы образуются многие морфогенетические поля, дающие начало различным системам и органам взрослого организма.

Различают *прямую* и *опосредованную* регуляцию экспрессии эмбриональных генов.

Прямая система регуляции. Она затрагивает непосредственно гены и включает в себя транс- и цис-регуляторные аппараты.

- *Транс-регуляторный аппарат* — это набор генов, кодирующих синтез специфических регуляторных белков (транскрипционных факторов).

Среди этой группы выделяют *общие* (коровые) и *специфические* транскрипционные факторы. Первая группа необходима для транскрипции любых генов вследствие взаимодействия с промотором гена и посадки на него РНК-полимераз, вторая — для активации или репрессии определенных генов за счет взаимодействия с энхансерами гена.

Коровые транскрипционные факторы обнаруживают на молекуле ДНК особую последовательность нуклеотидов, расположенную близ точки инициации транскрипции (ТАТА-бокс), и связываются с ней. Образуя комплекс, с которым взаимодействует РНК-полимераза II, один из коровых белков фосфорилирует терминальный, содержащий карбоксигруппу конец молекулы РНК-полимеразы, что переводит ее в активное состояние и активирует транскрипцию.

Специфические регуляторные факторы являются внешними для регулируемого гена, контролируя стабильность взаимодействия коровых

транскрипционных факторов с участками ДНК. Каждый из них состоит из трех доменов: *трансактивирующего*, *модуляторного* и *связывающего*. Существует несколько характерных структурных типов доменов связывания («мотивов»), на основании которых различают несколько крупных семейств транскрипционных факторов: цис-фингерный, спираль — петля — спираль, спираль — поворот — спираль, лейциновой «застежки» (рис. 48).

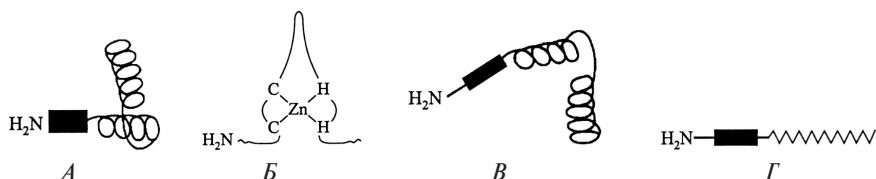


Рис. 48. Молекулярные структуры связывающего домена транскрипционных факторов (по Дондуа, 2005):

- А — мотив «спираль — петля — спираль»; Б — цинк-фингерный мотив;
В — мотив «спираль — поворот — спираль»; Г — мотив лейциновой «застежки»

Транскрипционные факторы, имеющие в своем составе мотив HMG (high mobility group, впервые обнаруженные в белках высокоподвижной группы), активируют транскрипцию путем *изгибания* ДНК. При этом происходит сближение регуляторных областей ДНК и изменение ее конфигурации, обеспечивающей связь ДНК с РНК-полимеразой I, и последующий синтез РНК.

Выделяют три функциональных типа транс-регуляторных факторов: *индуцируемые* (например, синтез белков теплового шока), *конститутивные* (постоянно действующие, характерны для клеток, достигших терминальной дифференциации) и *комплексные* (состоящие из конститутивного, например внутриклеточного, рецептора и индуцированного, например гормон, элементов).

- *Цис-регуляторный аппарат* представлен модулями, расположенными в молекуле ДНК на определенном расстоянии от кодирующих областей генов или внутри них.

Модули содержат специфические последовательности, предназначенные для взаимодействия с транскрипционными факторами и обеспечивающие дифференциальную активность гена в пространстве и во времени. В результате разные наборы сигналов, как активаторы, так и репрессоры транскрипции, взаимодействующие с разными модулями регуляторной области, способны активировать один и тот же ген.

Опосредованная система регуляции. Она изменяет активность генов путем видоизменения структуры хроматина и ДНК.

Опыты по внедрению в геном реципиента новых генов показали, что в зависимости от места внедрения наблюдается инактивация транс-

фицированных генов. Существующий *хромосомный контроль развития* предполагает наличие *пермиссивной* и *репрессивной* конфигураций хроматина, разрешающей или запрещающей транскрипцию соответственно.

В интерфазном ядре хроматин представлен двумя формами: 1) деконденсированной (*эухроматин*, транскрипционно активен) и 2) конденсированной (*гетерохроматин*, транскрипционно инертен). Гетерохроматин бывает *конститутивным* (всегда находится в конденсированном состоянии, при транслокации гена в эту область его экспрессия прекращается (эффект положения)) и *факультативным* (возникающим на определенных этапах развития, когда необходимо инактивировать хромосому или ее части).

Изменение степени конденсации хроматина и его транскрипционной способности в ходе клеточного цикла происходит без замены гистонов и является результатом его химической модификации (фосфорилирования). Известно о существовании белков «глушения» (семейство Polycomb-Group, *PcG*), содержащих особый участок (*хромодомен*), связывающийся с ДНК и инактивирующий транскрипцию.

В свою очередь молекула ДНК содержит особую последовательность (*модуль клеточной памяти*, Cellular Memory Module, CMM) для связи с белком *PcG*, а благодаря участкам взаимодействия с Polycomb (*Polycomb Response Element*, PRE) создаются предпосылки образования крупных белковых комплексов (несколько миллионов), блокирующих транскрипцию кластерных генов (*Нох-гены*).

Белки TrxG (семейство *Trithorax group*), напротив, поддерживают открытое (активное) состояние хроматина, обеспечивая экспрессию генов.

Другим важным фактором регуляции транскрипции является *метилование* расположенного рядом с гуанозином цитозина промоторных областей ДНК посредством метилтрансферазы, что приводит к репрессии транскрипции. Метилирование ДНК определяет реализацию *геномного импринтинга* у млекопитающих, выражающегося в функциональной неэквивалентности гомологичных генов, полученных от матери и отца. Импринтированные в ходе гаметогенеза области ДНК подвергаются метилированию сразу после оплодотворения и на начальных стадиях дробления и тем самым инактивируются. Примечательно, что гены половых клеток утрачивают унаследованный от родительской формы импринтинг и не метилируются, а наложение нового импринтинга в линии половых клеток происходит лишь в период гаметогенеза в соответствии с полом животного, производящего гаметы.

Именно геномный импринтинг делает невозможным партено- или андрогенетическое развитие у млекопитающих.

Регуляция активности генома происходит и под влиянием внешних по отношению к клетке факторов. Это многочисленные *сигнальные мо-*

лекулы, представленные как низкомолекулярными соединениями (неорганические ионы, газообразные (NO) и классические нейромедиаторы, циклические нуклеотиды и т. п.), так и белками (факторы роста, белки Smad, Wnt, Hedgehog, пептидные гормоны и др.). Их внутриклеточные пути проведения сигнала функционируют взаимосвязанно, создавая предпосылки для интегральной реакции клеток развивающегося эмбриона.

Контрольные вопросы

1. Рассортировка и сегрегация клеток.
2. Дальние миграции: хемо-, гапто- и гальванотаксисы, контактное ориентирование.
3. Ближние миграции: контактное ингибирование и термодинамическая модель клеточных взаимодействий.
4. Взаимодействие клеток посредством прямого контакта. Молекулы клеточной адгезии.
5. Взаимодействия клеток, основанные на выработке сигнальных молекул.
6. Деление клеток и его контроль. Роль кейлонов.
7. Гибель клеток в онтогенезе как фактор морфогенеза.
8. Генетические программы и генетический контроль онтогенеза.
9. Системы прямой (цис- и трансрегуляторные аппараты) и опосредованной регуляции транскрипции.

ПОСЛЕСЛОВИЕ

Образование органов и их систем завершает эмбриональный период. Вместе с тем развитие организма продолжается и после его выхода из зародышевых оболочек, т. е. после рождения. Исследование возрастных особенностей органов у человека зачастую демонстрирует существенное их преобразование в ходе жизни индивидуума.

Целый ряд изменений хода онтогенеза может передаваться по наследству, т. е. приобретать эволюционное значение (*филэмбриогенезы*). Возникающие по ходу индивидуального развития сдвиги относительных скоростей различных эмбриональных процессов, т. н. гетерохронии, меняют относительные темпы развития соматических и репродуктивных органов. В результате половое созревание эволюционного потомка наступает раньше либо позже, чем у эволюционного предка.

Ряд вопросов, напрямую относящихся к биологии развития, не нашел должного отражения в настоящей работе в силу ограниченности ее объема (эволюционная эмбриология, самоорганизация эмбриогенеза, регенерация, метаморфоз). Авторы надеются в будущем осветить эти проблемы в отдельном издании.



ЛИТЕРАТУРА

Основная

- Белоусов, Л. В.* Основы общей эмбриологии / Л. В. Белоусов. М. : МГУ, 2005.
- Голиченков, В. А.* Эмбриология / В. А. Голиченков, Е. А. Иванов, Е. Н. Никерясова. М. : Academia, 2004.
- Голиченков, В. А.* Практикум по эмбриологии / В. А. Голиченков, М. Л. Семенова. М. : Academia, 2004.
- Токин, Б. П.* Общая эмбриология / Б. П. Токин. М. : Высш. шк., 1987.

Дополнительная

- Алберт, С. Б.* Молекулярная биология клетки / С. Б. Альберт [и др.]. М. : Мир, 1994. Т. 1–3.
- Алмазов, И. В.* Атлас по гистологии и эмбриологии / И. В. Алмазов, Л. С. Сутулов. М. : Медицина, 1978.
- Балахов, А. В.* Ошибки развития / А. В. Балахов. СПб. : ООО «ЭЛБИ-СПБ», 2001.
- Волкова, О. В.* Гистология, цитология и эмбриология: Атлас / О. В. Волкова, Ю. К. Елецкий. М. : Медицина, 1996.
- Гилберт, С.* Биология развития / С. Гилберт. М. : Мир, 1993. Т. 1–3.
- Данилов, Р. К.* Общая и медицинская эмбриология / Р. К. Данилов, Т. Г. Боровая. СПб. : Наука, 2003.
- Дондуа, А. К.* Биология развития / А. К. Дондуа. СПб.: Изд-во С.-Петербург. ун-та, 2005. Т. 1, 2.
- Карлсон, Б.* Основы эмбриологии по Пэттену / Б. Карлсон. М. : Мир, 1983. Т. 1, 2.
- Кноррэ, Б.* Краткий очерк эмбриологии человека / Б. Кноррэ. М. : Медицина, 1967.
- Маслова, Г. Т.* Краткий атлас по биологии индивидуального развития : учеб. пособие / Г. Т. Маслова, А. В. Сидоров. Минск : БГУ, 2008.
- Студеникина, Т. М.* Эмбриология / Т. М. Студеникина, Б. А. Слука. Минск : Харвест, 2009.
- Фаллер, Дж.* Молекулярная биология клетки / Дж. Фаллер., Д. Шилдс. М. : БИНОМ-Пресс, 2003.

- Шаде, Дж.* Основы неврологии / Дж. Шаде, Д. Форд. М. : Мир, 1976.
- Ярыгин, В. Н.* Биология / В. Н. Ярыгин. М. : Высш. шк., 1997. Кн. 1, 2.
- Gilbert, S. F.* Developmental Biology. 9-th Edition / S. F. Gilbert. Sunderland, MA, 2009.
- Hill, M.* UNSW Embryology / M. Hill // UNSW Embryology [Electronic resource]. 2011. Mode of access: <http://php.med.unsw.edu.au/embryology> Date of access: 15.09.2011.
- Sanes, D.* Development of the nervous system / D. Sanes, T. A. Reh, W. A. Harris. Elsevier Academic Press, Burlington, MA, 2006.
- Society for Developmental Biology [Electronic resource]. 2011. Mode of access: <http://www.sdbonline.org> Date of access: 15.09.2011.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
ВВЕДЕНИЕ	4
Периодизация эмбрионального развития человека	4
Основные понятия и термины	5
ОРГАНОГЕНЕЗ. КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ И НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ	7
Краткая характеристика органогенеза человека	7
Критические периоды развития	11
Нарушения развития и их классификация	12
Основные тератогены	13
Контрольные вопросы	17
РАЗВИТИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЭКТОДЕРМЫ	18
Нейруляция у позвоночных	18
Дифференцировка нервной трубки на анатомическом уровне	22
Дифференцировка нервной трубки на тканевом и клеточном уровнях	25
Развитие органов зрения и слуха	29
Нервный гребень и его производные	32
Развитие производных эпидермиса	34
Контрольные вопросы	35
РАЗВИТИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЭНТОДЕРМЫ И МЕЗОДЕРМЫ	36
Формирование пищеварительной системы	36
Развитие органов дыхания	41
Мезодерма зародыша и ее производные	42
Дифференцировка сомита	43
Формирование опорно-двигательного аппарата	44
Формирование мочеполового аппарата	47
Формирование сердечно-сосудистой системы	53
Развитие конечностей	58
Контрольные вопросы	59
ДИФФЕРЕНЦИРОВКА КЛЕТОК В ОНТОГЕНЕЗЕ	60
Основные понятия	60
Дифференциальная активность генов	61

Способы детерминации	63
Автономная детерминация	64
Зависимая детерминация	67
Эмбриональная индукция	69
Контрольные вопросы	76
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЛЕТОК В ОНТОГЕНЕЗЕ	77
Сортировка клеток	77
Миграция клеток	79
Способы миграции клеток	80
Взаимодействия между клеточными поверхностями	82
Секреция сигнальных молекул	86
Деление клеток	87
Гибель клеток	89
Генетический контроль развития	91
Регуляция активности генов в эмбриогенезе	96
Контрольные вопросы	99
ПОСЛЕСЛОВИЕ	100
ЛИТЕРАТУРА	101

Учебное издание

Маслова Галина Трофимовна
Сидоров Александр Викторович

**БИОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ:
ОРГАНОГЕНЕЗ И МЕХАНИЗМЫ ОНТОГЕНЕЗА**

Курс лекций

Ответственный за выпуск *Е. А. Логвинович*

Художник обложки *Т. Ю. Таран*

Технический редактор *Т. К. Раманович*

Компьютерная верстка *О. Л. Рачковской*

Корректор *Е. И. Бондаренко*

Подписано в печать 28.12.2012. Формат 60×84/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 5,81.
Уч.-изд. л. 6,2. Тираж 250 экз. Заказ 94.

Белорусский государственный университет.

ЛИ № 02330/0494425 от 08.04.2009.

Пр. Независимости, 4, 220030, Минск.

Республиканское унитарное предприятие

«Издательский центр Белорусского государственного университета».

ЛП № 02330/0494178 от 03.04.2009.

Ул. Красноармейская, 6, 220030, Минск.